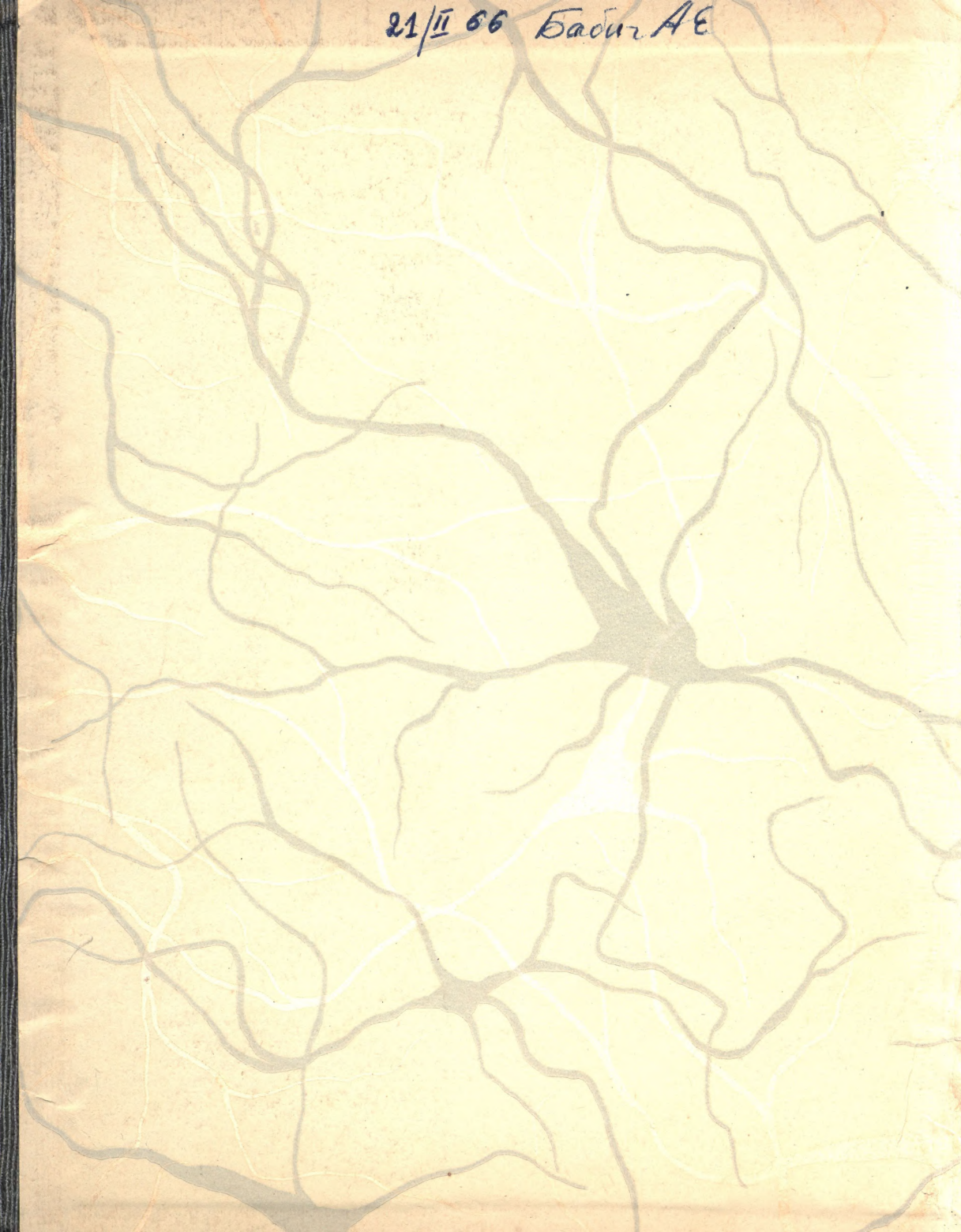


СОВРЕМЕННЫЕ
ПРОБЛЕМЫ
ФИЗИОЛОГИИ
И ПАТОЛОГИИ
НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ

21/II 66 Бабул АЕ







1-2-3
00-01



5-3-1
50-65

Академия медицинских наук СССР

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Под общей редакцией
действительного члена АМН СССР
проф. В. В. ПАРИНА

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
Москва — 1965

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ
РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ
АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

Редакционная коллегия:

Е. А. ГРОМОВА, Р. А. ДУРИНЯН, Г. Н. КРЫЖАНОВСКИЙ,
В. В. ПАРИН (председатель), С. И. ФРАНКШТЕЙН,
П. Г. СНЯКИН, В. М. ХАЮТИН

ПРЕДИСЛОВИЕ



В 1964 г. вышла в свет книга «Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы». Она явилась первым системным изложением электрофизиологии различных отделов центральной и периферической нервной системы, а также методов их исследования. Книга была создана коллективом авторов, работающих в этой области, по материалам лекций, читанных ими на декаднике по электрофизиологии нервной системы, организованном Институтом нормальной и патологической физиологии АМН СССР. Успех этого издания подчеркнул необходимость периодических публикаций обзоров и обобщающих работ по основным проблемам нейрофизиологии.

Данная книга является вторым коллективным трудом авторов, работающих по этой проблеме. Публикуемые в ней работы представляют собой обзорное изложение обобщающих данных по ряду узловых вопросов общей нейрофизиологии и общей патологии нервной системы. Естественно, книга не претендует на освещение всех относящихся сюда проблем. Да и вряд ли подобное издание может быть с успехом осуществлено, если иметь в виду объем, сроки его публикации и, самое главное, постоянное появление

большого количества новых данных, требующих столь же быстрого, систематического анализа и обобщения.

В данной книге читатель найдет изложение обобщающих данных по вопросам общей физиологии и патологии нервной системы, морфофизиологии внутренних, в том числе и корково-подкорковых отношений, фармакологическому анализу деятельности центральной нервной системы. Материалы книги представляют собой расширенные и дополненные доклады, читанные на научной конференции, созванной институтом нормальной и патологической физиологии и Проблемной Комиссией по общей физиологии и патологии нервной системы в 1964 г.

Книга рассчитана на физиологов, биологов, биофизиков, врачей и студентов биологических факультетов и медицинских институтов.

Имея в виду подготовку дальнейших изданий по вопросам электрофизиологии, биофизики, общей физиологии и патологии нервной системы, редколлегия просит читателей высказать свои замечания и пожелания. Просьба посылать их по адресу: Москва, А-315, Балтийская ул., 8, Институт нормальной и патологической физиологии АМН СССР.

РЕДКОЛЛЕГИЯ

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ



ПРОБЛЕМА ВОЗБУДИМОСТИ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ ДОСТИЖЕНИЙ ФИЗИОЛОГИИ КЛЕТКИ

Б. И. ХОДОРОВ

*Институт хирургии
им. А. В. Вишневского
АМН СССР
(Москва)*



Рабочие понятия науки,— писал А. А. Ухтомский (20),— должны быть понятиями измерения. Совершенно бесплодно поэтому пытаться фиксировать в наше время, например, такие определения: „возбудимость есть свойство живого вещества реагировать на раздражение“, а „возбуждение есть процесс, возникающий от раздражений“. Это, конечно, немогущая и ни к чему не ведущая попытка вернуться к определениям схоластики».

Эти строки были написаны в 1926 г. и в том же году вышла в свет классическая монография Л. Лапика (L. Lapicque) «Возбудимость как функция времени», в которой были сформулированы основные теоретические и методические принципы количественной характеристики пара-

метров возбудимости. Понятия «реобазы» и «хронаксии», предложенные Лапином, приобрели и в течение многих лет сохраняли большую притягательную силу для исследователей (32, 19, 11), а хронаксиметр занял почетное место в большинстве физиологических лабораторий, как своеобразный символ их технической оснащенности.

Важным этапом в развитии теоретической и экспериментальной экситометрии явились исследования Hill (47), сформулировавшего математическую теорию двух временных констант раздражения и предложившего сравнительно простой метод количественной характеристики аккомодации тканей.

Однако увлечение хронаксиметрией и аккомодометрией вскоре сменилось разочарованием. С одной стороны, физиологи и неврологи начали все больше и больше ощущать тщетность попыток дать адекватную интерпретацию замысловатых, то однонаправленных, то реципрокных, изменений параметров возбудимости и аккомодации при различных функциональных состояниях нервной и мышечной ткани (18). С другой, — развитие осциллографической и усилительной техники перенесло внимание исследователей на изучение закономерностей возникновения и протекания биоэлектрической активности тканей при различных их функциональных состояниях.

Разработка микроэлектродной техники внутриклеточного раздражения и отведения мембранных потенциалов произвела в конце 50-х годов настоящий революционный переворот в этой области. Применение микроэлектродов в сочетании с методами электронной микроскопии, изотопных индикаторов, рентгеноструктурного анализа впервые открыло перед физиологией и биофизикой возможности прямого изучения свойств клеточных мембран и анализа динамики ионных потоков, лежащих в основе биоэлектрической активности. Это создало реальные предпосылки для решения ряда кардинальных вопросов проблемы возбудимости, которые в течение многих десятилетий находились в центре внимания исследователей различных школ и направлений.

Факторы, определяющие готовность клетки к генерации потенциала действия. Живые клетки используют энергию обмена веществ для активного транспорта ионов против концентрационного градиента. Конкретный механизм этого процесса пока еще не выяснен. Установлено, однако, что в большинстве возбудимых образований активный транспорт ионов Na и K осуществляется за счет энергии фосфорных соединений — аденозинтрифосфата и креатин- или аргининфосфата и что важную роль в переносе этих ионов через клеточную мембрану принимают фосфолипиды и фосфопротеиды (51).

Активный транспорт ионов при неодинаковой проницаемости для них клеточной мембраны приводит к возникновению ионной асимметрии (преобладание в протоплазме ионов K, а во внешней среде — ионов Na и

С1) и как следствие этого — к возникновению трансмембранной разности потенциалов, именуемой потенциалом покоя.

Однако неравенство ионных концентраций и потенциал покоя сами по себе еще не определяют готовности ткани к генерации распространяющегося возбуждения. Решающее значение для этого имеет особое состояние молекулярной организации мембраны, при котором ее внезапная деполяризация приводит к кратковременному повышению проницаемости сначала для ионов Na (в некоторых тканях и для ионов Ca), а затем для ионов K. Эта готовность мембраны к изменениям проницаемости находится в определенной зависимости от исходного уровня потенциала покоя, но она может быть полностью подавлена воздействием ряда агентов (в особенности местных анестетиков — новокаина, кокаина и др.) без изменения мембранного потенциала.

Условия генерации потенциала действия при раздражении. Условием возникновения в клетке (волокне) потенциала действия (ПД) является критическая деполяризация возбудимой мембраны. Если через E_0 обозначить исходный уровень потенциала покоя, а критическую величину, до которой E_0 должен быть повышен¹, для возникновения ПД — через E_K , то условие порогового раздражения может быть записано следующим образом:

$$E_0 + \Delta E = E_K, \quad (1)$$

где ΔE — величина порогового потенциала («порога деполяризации»).

По своим электрическим свойствам возбудимая мембрана может быть уподоблена конденсатору с параллельно включенным сопротивлением. Поэтому критическую деполяризацию мембраны при раздражении классическая конденсаторная теория Чаговца — Эббеке рассматривала лишь как результат чисто пассивного² изменения разности потенциалов на обкладках «тканевого конденсатора». Соответственно полезное время раздражения (хронаксия) расценивалось лишь как время, необходимое для зарядки конденсатора до необходимого вольтажа.

Хорошо известно, что общий ток I , протекающий через конденсатор с параллельно включенным сопротивлением R , определяется суммой емкостного $\left(C \frac{dV}{dt}\right)$ и омического (V/R) токов:

$$I = C \frac{dV}{dt} + \frac{V}{R}. \quad (2)$$

¹ В настоящее время принято потенциал покоя E_0 характеризовать величиной потенциала внутренней стороны мембраны. Поскольку по отношению к земле этот потенциал имеет отрицательный знак (например, — 70 мв), деполяризация мембраны может рассматриваться как повышение потенциала E (например, от — 70 до — 60 мв).

² Термин «пассивный» указывает, что приложенные к биологическому материалу потенциалы не вызывают специфических биологических реакций (63).

При действии постоянного тока изменение разности потенциалов на обкладках конденсатора происходит по закону:

$$V = IR(1 - e^{-t/RC}), \quad (3)$$

где t — время действия стимула,

RC — постоянная времени конденсатора (мембраны).

Из выражения (3) следует, что:

$$t = RC \ln \frac{I}{I - V/R}, \quad (4)$$

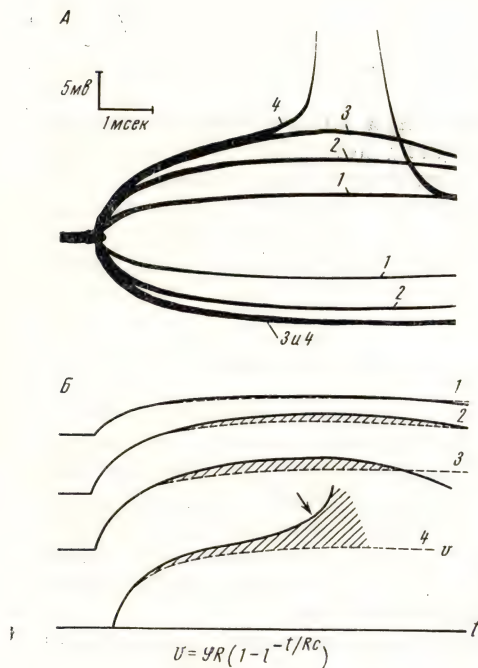


Рис. 1.

А — изменения мембранного потенциала одиночного перехвата Ранвье изолированного нервного волокна лягушки под влиянием катодных и анодных толчков постоянного тока подпороговой (1, 2, 3) и пороговой (4) силы; Б — графический анализ соотношений между пассивным и активным компонентом деполяризации мембраны. Пунктирной линией показаны анаэлектротонические потенциалы, сплошной — сдвиги потенциала под катодом. Заштрихованный сектор соответствует локальному ответу.

т. е. полезное время при данной силе стимула определяется емкостью и сопротивлением мембраны (66).

С помощью такого уравнения Блэр еще в 1932 г. пытался описать кривую силы — длительности нерва. Однако исследования, проведенные на одиночных образованиях — безмякотных волокнах ракообразных, гигантских волокнах кальмара, одиночных перехватах Ранвье, одиночных мышечных волокнах лягушки, — показали, что клеточная мембрана ведет себя пассивно, как конденсатор с утечкой, только при действии анодного (входящего) и слабого катодного (выходящего) тока. По мере же приближения силы катодного тока к порогу пассивная деполяризация мембраны порождает активную реакцию в виде так называемого локального ответа, играющего важную роль в механизме критической деполяризации мембраны (48, 33, 66, 22, 23).

На рис. 1 показаны изменения мембранного потенциала одиночного перехвата Ранвье изолированного нервного волокна лягушки при попеременном воздействии на него катодных и анодных толчков постоянного тока разной силы. Как видно из рисунка, при слабой подпороговой

силе тока сдвиги мембранного потенциала под катодом и анодом строго симметричны и нарастают по закону экспоненты (4) со скоростью, которая определяется постоянной времени мембраны (RC).

По мере усиления тока и приближения его к порогу катодные изменения мембранного потенциала начинают все более превышать соответствующие изменения потенциала, вызываемые анодным током (заштрихованный сектор на рис. 1, *Б*).

Katz (56) и Hodgkin (48) впервые показали, что это явление обусловлено возникновением локального ответа.

Из рис. 1, *Б* видно, что при пороговом раздражении пассивная деполяризация мембраны (электротонический потенциал) и локальный ответ суммируются друг с другом и что потенциал действия возникает в момент, когда эта сумма достигает критической величины (показано стрелкой).

В гигантских аксонах кальмара, по данным Nagiwa (52), на долю локального ответа приходится при реобазной силе тока от 20 до 30% общего сдвига мембранного потенциала. В перехватах Ранвье эта величина варьирует от 20 до 40, а в отдельных случаях — и до 50% (22).

Факт этот представляет, на наш взгляд, принципиальный интерес. Действительно, при характеристике приспособительных свойств возбудимой ткани принято обычно подчеркивать лишь ее способность «ускользать от раздражителя», что проявляется в аккомодационном росте порога раздражения при уменьшении крутизны или увеличении длительности действия тока.

В действительности же, как мы видим, наряду с аккомодацией возбудимой ткани во время действия раздражителя развивается и противоположный по знаку процесс, облегчающий генерацию потенциалов действия, способствующий критической деполяризации мембраны. Таким процессом является местное подпороговое возбуждение, обеспечивающее генерацию потенциалов действия при меньшей (на $1/5—1/2$) силе тока, чем та, которая была бы необходима для возбуждения, если бы критическая деполяризация целиком и полностью достигалась в результате пассивного изменения мембранного потенциала.

Следует подчеркнуть, что удельный вес локального ответа в пороговом сдвиге потенциала отнюдь не является постоянной величиной. Опыты показывают, что доля его в этом сдвиге зависит как от силы раздражающего тока, так и от возбудимости ткани (22, 23).

Из рис. 2 видно, что локальный ответ имеет наибольшую величину при силе тока в одну реобазу, а при усилении тока до $1\frac{1}{2}$ —2 и 3 реобаз он уменьшается.

И это понятно: пассивная деполяризация мембраны при большой силе тока развивается с такой скоростью, что мембранный потенциал достигает величин, близких к критической, прежде чем успевает по-

явиться активный ответ волокна. Благодаря этому локальный ответ, едва возникнув, тотчас же перерастает в потенциал действия.

Зависимость предспайковой величины локального ответа от уровня возбудимости ткани была обнаружена нами при воздействиях на одиночные перехваты Ранвье различных агентов. Было установлено, что повышение порогов раздражения под влиянием новокаина, избытка ионов

кальция или в условиях гипонатриевой среды сопровождается отчетливым уменьшением доли локального ответа в критическом сдвиге мембранного потенциала; напротив, повышение возбудимости, возникающее в гипокальциевом растворе, сочетается с относительным его увеличением.

Открытие локального ответа и выяснение его роли в механизме критической деполяризации мембраны внесло также очень существенную поправку в представления классической конденсаторной теории (и тесно связанную с ней теорию раздражения Хилла) о природе полезного времени раздражения (хронаксии). Стало ясно, что полезное время определяется не только скоростью пассивных изменений потенциала, зависящих от сопротивления и емкости мембраны (RC), но и скоростью тех изменений ионной проницаемости мембраны, которые лежат в основе активного локального ответа.

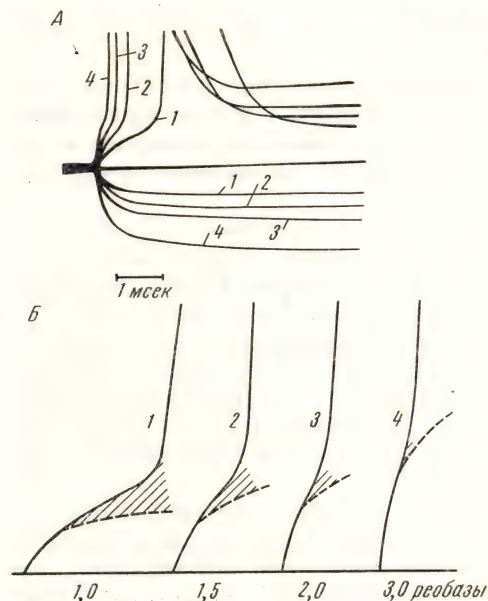


Рис. 2. Соотношения между пассивной и активной предспайковой деполяризацией при силе тока в $\frac{1}{2}$, $1\frac{1}{2}$, 2 и 3 реобазы тока (по Ходорову и Беляеву) (22).

Однако вопрос о том, в каких условиях и в какой мере изменения в скорости развития пассивного и активного сдвигов мембранного потенциала сказываются на временной константе раздражения, пока еще никем не был подвергнут специальному изучению. Между тем такой анализ представляет большой интерес не только для теории, но, как мы убеждены, он будет важен и для медицинской практики, в частности для клинической эксцитометрии, которая в последние годы пришла в значительный упадок главным образом из-за кризиса ее прежних теоретических основ.

Изменения критического уровня деполяризации при различных воздействиях на возбудимые образования. Критический уровень деполяризации, при достижении которого начинается генерация потенциалов действия, является важным самостоятельным показателем состояния возбудимой системы мембраны.

Опыты, проведенные на различных возбудимых образованиях, показали, что критический уровень не зависит ни от способа раздражения клетки (волокна), ни от характера примененного раздражителя. Так, например, в мотонейронах спинного мозга потенциал действия возникает приблизительно при одинаковом уровне деполяризации мембраны начального сегмента как в случае прямого раздражения клетки через внутриклеточный микроэлектрод, так и при ее синаптической стимуляции, т. е. с помощью медиатора (34, 12). Аналогичные отношения были найдены и при исследовании мышечных волокон (55) и других нервных клеток (30).

Постоянство критического уровня деполяризации при разной длительности раздражающих стимулов было показано в опытах на скелетных мышечных волокнах (40, 53), рецепторных клетках растяжения у ракообразных (39), мотонейронах спинного мозга кошки (34), гигантских аксонах кальмара (52), одиночных перехватах Ранвье (65, 66).

Установление этих факторов первоначально создало у исследователей впечатление о том, что критический уровень деполяризации является довольно стабильной для данного возбудимого образования величиной (55, 38). Однако дальнейшие исследования показали, что критический уровень претерпевает закономерные изменения при различных воздействиях на возбудимую ткань — при кат- и анаэлектротоне, при изменениях ионного состава среды, действии наркотиков, анестетиков и других агентов (21). Причем изменения критического уровня под влиянием этих агентов отличаются от тех, которые претерпевают в тех же условиях потенциал покоя и потенциал действия.

Эти факты позволили по-новому подойти к пониманию вопроса о природе тех сложных изменений возбудимости ткани, которые наблюдаются при различных ее функциональных состояниях. Стало ясно, что порог возбудимости зависит прежде всего от соотношения между исходной и критической величинами мембранного потенциала. Чем ближе E_0 к E_K , тем порог деполяризации $\Delta E = E_K - E_0$ меньше — возбудимость выше, и, наоборот, отдаление E_0 от E_K (или же E_K от E_0) приводит к повышению порога ΔE — снижению возбудимости. В зависимости от того, в каком направлении и на какую величину тот или иной агент изменяет уровни E_0 и E_K , возбудимость ткани повышается, снижается или остается неизменной (24).

Проиллюстрируем это положение конкретными примерами. Они позволяют нам также познакомиться с закономерностями сдвигов критиче-

ского уровня деполяризации мембраны при различных воздействиях на возбудимые ткани.

Влияние ионов Са. Увеличение концентрации ионов Са (в 5—20 раз) в жидкости Рингера не изменяет потенциала покоя перехвата Ранвье

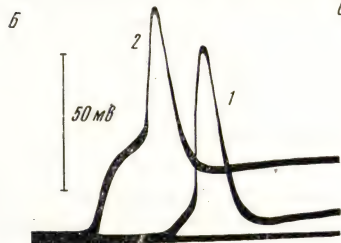
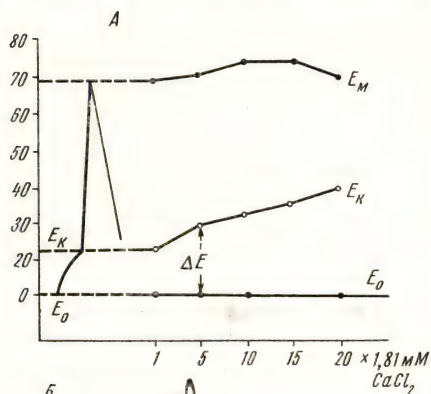


Рис. 3.

Рис. 3.

А — влияние ионов Са на генерацию потенциала действия в перехвате Ранвье; E_0 — потенциал покоя; E_K — критический уровень деполяризации; ΔE — порог деполяризации; E_M — максимум потенциала действия. По абсциссе — концентрация CaCl_2 в кратных к исходной (1,81 мМ/л) величинах, по ординате — сдвиг мембранного потенциала в милливольтах. За нуль принят исходный уровень потенциала покоя (по Беляеву); Б — ответ перехвата на реобазный стимул (1) в растворе Рингера нормального состава; 2 — при 20-кратном повышении концентрации ионов Са.

Рис. 4. Влияние ионов Cd на генерацию потенциала действия в одиночном перехвате Ранвье.

А — перехват в растворе Рингера; Б — при действии 1 мМ CdCl_2 (по Ходорову и Беляеву).

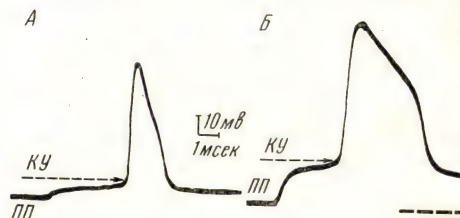


Рис. 4.

поляризация мембраны (увеличение E_0) (это имеет место в мышечных и некоторых нервных волокнах), появляются авторитмические разряды импульсов, которые, как правило, возникают на гребне медленной волны деполяризации (26).

Следует отметить, что способностью повышать критический уровень деполяризации при неизменном потенциале покоя наряду с ионами Ca обладают и другие двухвалентные катионы, например Ni, Cd, Co. В качестве примера на рис. 4 приведена запись, полученная при воздействии на перехват Ранвье 1 мМ CdCl_2 . Под влиянием ионов Cd порог деполяризации и амплитуда потенциала действия повысились при неизменном

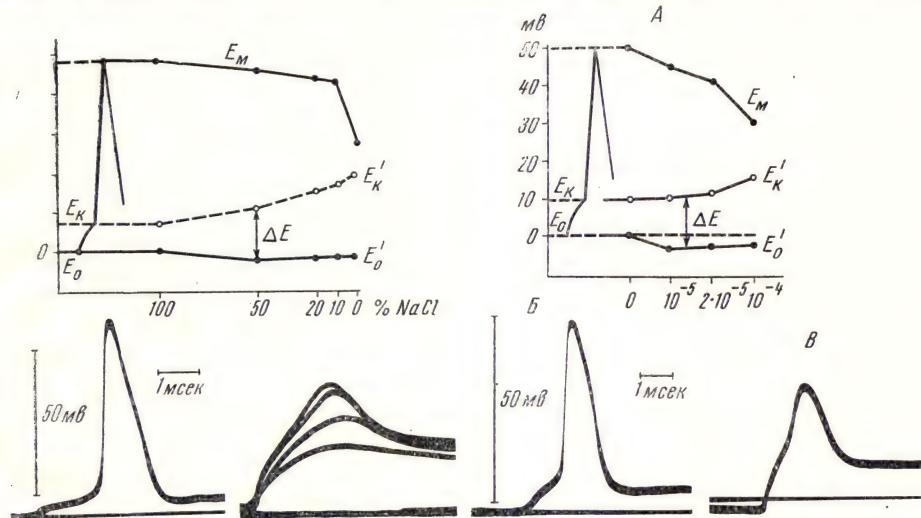


Рис. 5. Изменения параметров потенциала действия при понижении концентрации ионов Na в среде.

По абсциссе: концентрация NaCl в процентах к исходной концентрации Ca в жидкости Рингера.

Рис. 6.

А — изменения параметров потенциала действия перехвата Ранвье под влиянием новокаина в различных концентрациях (абсцисса). Обозначения те же, что и на рис. 3; В — ответ перехвата в нормальном растворе Рингера; В — то же в растворе 10^{-4} новокаина.

потенциале покоя, но в отличие от того, что мы видели в случае воздействия ионов Ca, длительность потенциала действия под влиянием Cd резко увеличилась.

Этот пример позволяет сделать вывод, что повышение критического уровня не находится в прямой связи ни с амплитудой, ни с длительностью потенциала действия.

Влияние ионов Na. Хорошо известно, что понижение концентрации в среде ионов Na приводит к повышению порогов раздражения. Причина этого изменения порогов становится ясной при рассмотрении рис. 5. Мы видим, что в гипонатриевых растворах происходит некоторая гиперполяризация мембраны (уменьшение величины E_0) и в то же время критиче-

ский уровень E_K возрастает. Вследствие этого разница между E_K и E_0 увеличивается (порог ΔE растет)—возбудимость падает. Амплитуда потенциала действия в гипонатриевой среде падает и в конечном итоге перехват на раздражающие стимулы генерирует только градуальные локальные ответы (рис. 5).

Эффект местных анестетиков. Изменения E_0 , E_K и амплитуды потенциала действия перехвата Ранвье при действии новокаина (то же наб-

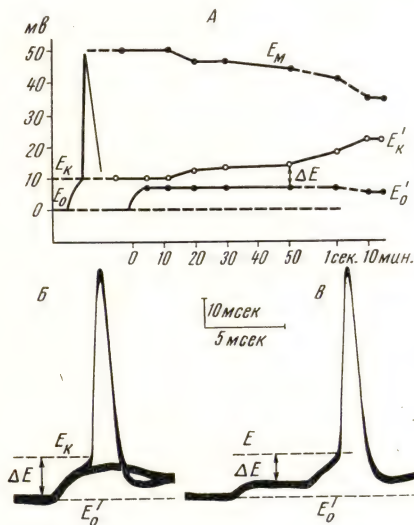


Рис. 7.

А — изменения генерации потенциала действия перехвата при каталектротоне; Б — исходная величина потенциала действия перехвата до начала действия поляризующего тока; В — суммирование сдвигов мембранного потенциала, вызываемых поляризующим и тестирующим током при измерении возбудимости при каталектротоне. Обозначения те же.

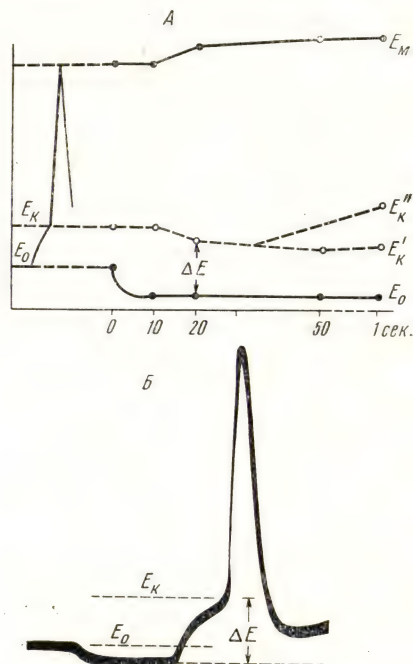


Рис. 8.

А — аналектротонические изменения условий генерации потенциала действия перехвата. Показаны два варианта изменений критического уровня деполаризации E_K ; прогрессивное его снижение (E'_K) или же сначала снижение, а затем повышение (E_K); Б — алгебраическое суммирование сдвигов мембранного потенциала, вызываемых поляризующим и тестирующим током.

людается и при аппликации кокаина) очень сходны с теми, которые наблюдаются при уменьшении концентрации в среде ионов Na: E_0 несколько снижается (слабая гиперполяризация), E_K — растет, амплитуда потенциала действия падает (рис. 6). Понижение возбудимости является пря-

мым следствием увеличения разницы между критической и исходной величинами мембранного потенциала.

Электротон. Со времени исследований Е. Pflüger (61) и Б. Ф. Вериге (7, 8) известно, что катодный ток вызывает вначале повышение, а затем понижение возбудимости ткани, а при анэлектротоне начальное снижение возбудимости сменяется постепенным ее повышением, вслед за чем в ряде случаев наблюдается вторичное анодическое угнетение.

По вопросу о природе электротонических изменений возбудимости высказывались различные предложения (8, 37, 17). Анализ взаимоотношений между E_0 и E_K позволил решить этот вопрос.

Установлено, что пфлюгеровское катэлектротоническое повышение возбудимости является прямым следствием деполяризации мембраны и приближения E_0 к уровню E_K (рис. 7), а анэлектротоническое снижение возбудимости развивается в результате гиперполяризации мембраны и отдаления E_0 от E_K (рис. 8). Если бы критический уровень при кат- и анэлектротоне все время оставался постоянным, сдвиги порогов возбудимости должны были бы в точности следовать за изменениями потенциала покоя. Это, однако, имеет место только в первые миллисекунды действия тока — «латентный период» физиологического электротона (21). В дальнейшем E_K под катодом начинает прогрессивно увеличиваться (10), все более отдаляясь от уровня потенциала покоя E_0 , а под анодом E_K — снижаться, приближаясь к E_0 (рис. 7 и 8). Эти сдвиги критического уровня и определяют так называемые вторичные электротонические изменения возбудимости.

При очень длительном подпороговом катэлектротоне E_K возрастает настолько, что пороги деполяризации ΔE становятся больше исходной величины, одновременно резко падает амплитуда потенциала действия — развивается катодическая депрессия Вериге. Она возникает с особой легкостью в препаратах, альтерированных различными агентами, понижающими амплитуду потенциала действия (KCl, новокаин, механическое повреждение и т. д.).

При анэлектротоне снижение критического уровня при определенных условиях, например при повышении концентрации в среде ионов Са или действия других двухвалентных ионов (Ni, Cd, Co), сменяется повышением E_K (рис. 8, А, E_K''), что и приводит к вторичному понижению возбудимости ткани.

Противоположный эффект может быть получен при уменьшении концентрации в среде ионов Са. В этом случае резко усиливается анэлектротоническое снижение критического уровня E_K , который уже при сравнительно небольшой силе анодного тока достигает исходного уровня E_0 . Теперь оказывается достаточным только выключения анодного тока, чтобы потенциал покоя, быстро восстанавливающийся к исходной величине, достиг E_K и вызывал появление потенциала действия. Этим и объясняется

тот факт, что в гипокальциевой среде возникновение анодоразмывательного возбуждения резко облегчается (43).

На сходном механизме основано и понижение порогов анодоразмывательного возбуждения при воздействии на нерв или мышцу различных альтерирующих агентов (KCl, новокаин, механическое повреждение

и т. п.) (3, 4, 10). Все эти агенты вызывают повышение критического уровня. Приложенный анодный ток резко понижает критический уровень и тем самым создает условия для возникновения анодоразмывательного возбуждения (рис. 9, А, В).

Явления кат- и анэлектротона справедливо рассматривались классиками электрофизиологии как прообраз, модель процессов возбуждения и торможения, разгравывающихся в условиях естественной деятельности нервной системы (6, 20), и, действительно, исследования показывают, что на принципиально том же механизме, что и катэлектротоническое повышение возбудимости, основаны такие явления, как следовая экзальтация возбудимости, синаптическое облегчение (38), повышение возбудимости нейрона под влиянием его бомбардировки подпороговыми афферентными импульсами, исходящими из различных источников (46), и другие сходные явления, обусловленные подпороговой деполяризацией

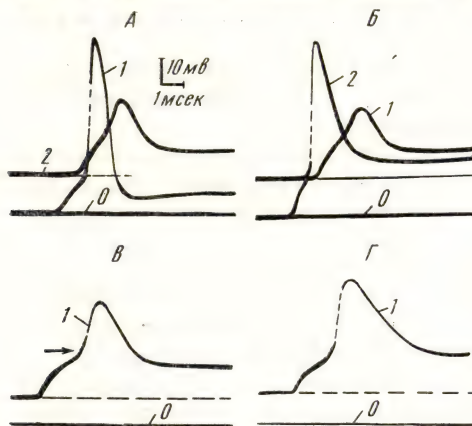


Рис. 9.

А и Б — возникновение анодоразмывательного возбуждения в перехвате в условиях повышения концентрации ионов К в среде. А₁ — перехват в нормальном растворе Рингера; А₂ — при действии 27 мМ KCl. Сдвиг нулевой линии характеризует изменение уровня потенциала покоя под влиянием избытка ионов К в среде (концентрация ионов Na не изменена); В₁ — перехват в растворе с 27 мМ KCl; В₂ — потенциал покоя восстановлен воздействием анодного тока. При его выключении возник полноценный потенциал действия; В и Г — эффект восстанавливающего действия ионов никеля на генерацию потенциала действия в гиперкальциевой среде; В₁ — перехват в растворе 30 мМ KCl; Г — то же, но при добавлении в раствор 1 мМ NiCl₂. Нулевая линия (0) — исходный уровень потенциала покоя в нормальном растворе Рингера.

мембраны. С другой стороны, показано, что катодическая депрессия играет важную роль в механизме некоторых видов периферического и центрального торможения, основанных на чрезмерной (по силе и длительности) деполяризации мембраны: пессимум Введенского (28, 27), пресинаптическое торможение, торможение в клетках гипокампа и коры больших полушарий (60).

Повышение критического уровня деполяризации, сочетающееся с падением амплитуды потенциала действия, лежит и в основе явлений акко-

модации (52) и адаптации ткани к раздражителю. Л. Л. Васильев (3, 4, 5) в течение ряда лет отстаивал представление о существовании в нервной системе двух видов торможения, основанных на механизме катодического и анодического понижения возбудимости. В настоящее время это представление получило прямое подтверждение в микрофизиологических исследованиях.

Показано, что постсинаптическое торможение мотонейронов спинного мозга, ретикулярной формации, коры больших полушарий и других отделов центральной нервной системы, так же как и вагусное торможение, основаны на механизме, очень близком к механизму анодического понижения возбудимости: медиатор, выделяющийся в тормозных синапсах, вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны, вследствие чего возбудительный постсинаптический потенциал не достигает критического уровня деполяризации.

На механизме анаэлектротонического понижения возбудимости основаны и такие явления, как следовая субнормальность после одиночного потенциала действия, постактивационное (посттетаническое) понижение возбудимости в фазу следовой гиперполяризации и т. д.

Таким образом, анализ взаимоотношений между критическим и исходным уровнями мембранного потенциала позволил понять причину сложных и часто многофазных изменений возбудимости ткани при различных ее функциональных состояниях.

О природе факторов, определяющих критический уровень деполяризации мембраны. Большинство приведенных выше данных об изменениях потенциала покоя и критического уровня деполяризации мембраны при различных воздействиях на возбудимые образования можно удовлетворительно понять, исходя из представлений Hodgkin — Huxley (49) о механизме генерации потенциалов действия.

Согласно этим представлениям, деполяризация мембраны вызывает последовательно развивающиеся во времени изменения проницаемости мембраны сначала для ионов Na, а затем для ионов K. В состоянии покоя проницаемость мембраны для ионов Na (P_{Na}) большинства нервных и мышечных волокон в 10—100 раз ниже калиевой проницаемости мембраны (P_K). Вследствие этого выходящий калиевый ток (J_K) значительно превышает входящий ток ионов Na (J_{Na}). Деполяризация мембраны катодным раздражающим стимулом вызывает двоякого рода изменения: во-первых, она обуславливает усиление выходящего тока утечки¹, переносимого ионами K и Cl, во-вторых, под влиянием деполяризации происходит повышение натриевой проницаемости мембраны, что вызывает усиление входящего J_{Na} .

¹ Под выходящим током, как известно, понимают перенос положительно заряженных частиц изнутри клетки наружу. Поэтому выход ионов K и поступление в клетку анионов Cl в равной мере обозначают выходящим током.

До тех пор пока раздражающий стимул имеет малую силу и повышение P_{Na} мало (см. кривую зависимости между P_{Na} и E_o на рис. 10, А), выходящий ток утечки значительно превышает натриевый ток. Однако при усилении стимула P_{Na} начинает круто нарастать, и в момент, когда входящий натриевый ток становится больше выходящего тока утечки (рис. 10, Б), начинается процесс регенеративной деполяризации, протекающий по схеме:

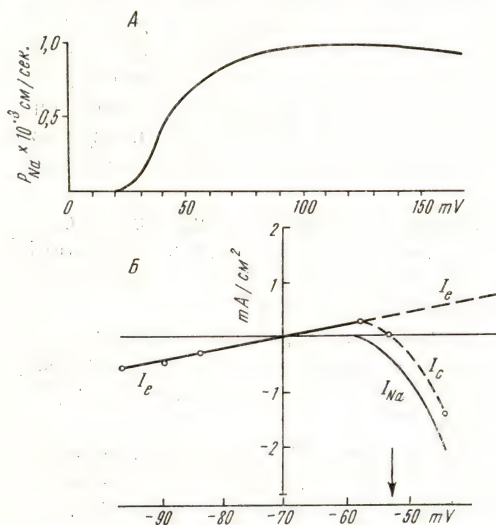


Рис. 10.

А — зависимость проницаемости мембраны для ионов Na (P_{Na}) от величины сдвига мембранного потенциала, вызываемого деполяризующим током (по Франкенхаузер и Додж); Б — соотношения между величиной мембранного потенциала (E_o) и силой начального ионного тока, измеренной в условиях фиксации напряжения на мембране. Исходная величина $E_o = -70$ мВ. Гиперполяризация вызывает усиление входящего тока утечки (I_e), а деполяризация усиливает как ток утечки I_e , так и входящий натриевый ток I_{Na} . Стрелкой показана величина E_o , при которой суммарный ток $I_c = I_{Na} + I_e$ (непосредственно измеряемый в эксперименте) становится равным нулю. Дальнейшее самое незначительное усиление деполяризации приводит к превалированию I_{Na} над I_e , вследствие чего и начинается процесс регенеративной деполяризации (модифицировано по Додж).

Деполяризация → Увеличение натриевой проницаемости
↑
Усиление входящего натриевого тока

Hodgkin и Huxley не дали математической теории порога раздражения (44), однако приведенная на рис. 12, Б схема позволяет качественно предсказать, в каком направлении те или иные факторы среды должны изменять критический уровень деполяризации.

Прежде всего очевидно, что критический уровень должен повышаться при любом воздействии, вызывающем ослабление J_{Na} при деполяризации мембраны (т. е. изменяющем зависимость P_{Na} от E_o). Опыты подтверждают это предположение. Мы видели, что понижение концентрации ионов Na в растворе наряду с уменьшением амплитуды потенциала действия вызывает также значительное увеличение E_K . Местные анестетики—новокаин, кокаин и др. — резко уменьшают входящий натриевый ток при всех уровнях деполяризации мембраны (62, 67). Соответственно амплитуда потенциала действия падает, а уровень E_K растет.

Аналогичным образом влияет на критический уровень и амплитуду потенциала действия длительное воздействие на волокно катодного тока, инактивирующее, по терминологии Hodgkin, натриевую проводимость мембраны (часто говорят также об «инактивации натриевых переносчиков»).

Более сложные отношения имеют место в случае изменений концентрации в среде ионов Са. Повышение концентрации в растворе ионов Са или других двухвалентных ионов (например, при воздействии на перехват Ранвье ионов Cd, Ni, Co) увеличивает критический уровень деполяризации мембраны, потенциал действия при этом не снижается, как можно было бы ожидать по аналогии с описанными выше эффектами, а растет. Понижение концентрации ионов Са вызывает противоположный сдвиг — снижается как критический уровень деполяризации, так и амплитуда потенциала действия.

Для объяснения специфического влияния ионов Са на возбудимость ткани рядом исследователей высказано предположение, что эти ионы «закупоривают» те поры, через которые ионы Na могут проходить через мембрану (45, 71, 42). В момент критической деполяризации ионы Са каким-то образом удаляются из пор, вследствие чего проницаемость мембраны для ионов Na возрастает. Чем выше концентрация Са в среде, тем большей должна быть деполяризация мембраны для открытия пор, тем возбудимость ниже.

Однако прямых доказательств существования конкурентных отношений между ионами Na и Са за поры (или переносчики) в мембране пока нет. В то же время известно, что при возбуждении повышается проницаемость мембраны не только для ионов Na, но и для ионов Са, который в определенных количествах поступает в протоплазму (50). Некоторые же возбудимые образования способны к генерации потенциалов действия в чистых растворах солей Са, Ba, Sr (41, 15, 16).

Непонятен с точки зрения представления о конкурентных отношениях между ионами Са и Na тот факт, что амплитуда потенциала действия под влиянием ионов Са не только не снижается, но даже увеличивается. Далее, показано, что ионы Са находятся в конкурентных отношениях с ионами Ni (64), хотя и те, и другие ионы повышают критический уровень деполяризации и увеличивают амплитуду потенциала действия. Антагонизм между Ni и Са проявляется лишь в их влиянии на продолжительность нисходящей фазы потенциала действия — ионы Ni резко удлиняют ее, а ионы Са укорачивают.

Повышение критического уровня деполяризации при длительном катэлектротоне (или деполяризации мембраны, вызываемой любым другим агентом) может быть следствием инактивации натриевой проводимости и повышения проводимости мембраны для ионов K.

В миелинизированных нервных волокнах ведущую роль в механизме катодического повышения критического уровня играет, по-видимому,

процесс инактивации. Об этом свидетельствует тот факт, что воздействие на перехват Ранвье тетраэтиламмония (ТЭА), блокирующего повышение калиевой проницаемости мембраны (58), не только не ослабляет, но даже несколько усиливает катодическую депрессию возбудимости (24, 25).

Есть основание считать, что в перехватах Ранвье процесс инактивации натриевой проводимости связан с какими-то обратимыми перестройками белковой структуры мембраны: ионы Ni, Cd, Co, обладающие большим сродством к SH-группам (образование связей типа —S—Ni—S—), резко тормозят развитие инактивации и ослабляют ее, если она была вызвана тем или иным альтерирующим агентом (катэлектротон, калиевая деполяризация, действие новокаина, уретана, механическое повреждение и т. д.). Эффект этих ионов стоек и снимается только цистеином (68, 22, 23, 54).

Для понимания природы изменений ионной проницаемости мембраны при деполяризации большой интерес представляют данные исследований Fasaki (66) и др., Narahashi (59) и Baker, Hodgkin и Moves (31) об эффектах перфузии гигантских аксонов кальмара растворами с пониженной концентрацией электролитов. Авторами было установлено, что при замене внутриклеточного раствора KCl на изотонический раствор сахарозы, несмотря на сильную деполяризацию мембраны, аксон сохраняет способность к генерации полноценных потенциалов действия; резко увеличиваются лишь критический потенциал (до +20 мв) и продолжительность потенциала действия (его плато достигало 2 секунд).

Для инактивации натриевой проводимости мембраны такого аксона необходимо полностью деполяризовать мембрану или даже извратить мембранный потенциал. Иной результат был получен при замене внутриклеточного калия на какой-либо другой катион—Na, Cs или холин. В этом случае, так же как и в нормальном аксоне, уже сравнительно небольшой деполяризации мембраны (например, с —60 мв до —40 мв) оказывалось достаточно для полной инактивации механизма генерации потенциалов действия. Авторы сделали вывод, что критический потенциал для активации и инактивации находится в зависимости от внутриклеточной концентрации солей (ионной силы раствора).

Эти данные можно поставить в связь с хорошо известным из коллоидной химии фактом увеличения дзета-потенциала коллоидных частиц при уменьшении концентрации солей в растворе. Можно предположить, что характерная для покоящегося волокна низкая проницаемость мембраны для ионов Na и способность ее к повышению при деполяризации связаны с особой конфигурацией диполей из белковых и липоидных молекул в этой мембране. При нормальной концентрации солей внутри волокна эта конфигурация может поддерживаться только электрическим полем — разностью потенциалов между наружной и внутренней сторонами мембраны. При этом поле противодействует нейтрализации внутри-

клеточными катионами отрицательных зарядов на внутренней стороне мембраны. В отсутствие этих катионов мембрана сохраняет возбудимость даже при исходном нулевом потенциале на мембране. Раздражающий катодический стимул вызывает изменение ориентации диполей, в результате чего и происходит изменение ионной проницаемости мембраны. Инактивация, по-видимому, является уже вторичным процессом — результатом тех химических или физико-химических изменений белково-липидных комплексов в мембране, которые развиваются под влиянием изменения взаимного расположения этих молекул при раздражении.

Таким образом, условием генерации потенциалов действия в различных возбудимых образованиях является критическая деполяризация клеточной мембраны. Она достигается в результате суммирования пассивного изменения мембранного потенциала, вызываемого прохождением электрического тока через сопротивление и емкость мембраны, с активным локальным ответом. При реобазном раздражении на долю последнего приходится в среднем около 30% общего порогового сдвига мембранного потенциала. Возбудимость ткани определяется соотношением между исходным и критическим уровнями мембранного потенциала. Чем ближе потенциал покоя к критическому уровню, тем меньшую силу должен иметь раздражитель для пороговой деполяризации мембраны, тем возбудимость выше, и наоборот, чем больше потенциал покоя отстоит от критической величины, тем возбудимость ниже.

Различные агенты среды по-разному влияют на величины потенциала покоя и критический уровень деполяризации. Поэтому в зависимости от того, в каком направлении и на какую величину сдвигаются эти параметры, возбудимость ткани повышается, снижается или остается без изменений.

Критический уровень деполяризации мембраны находится в обратной зависимости от концентрации ионов Na в растворе и в прямой зависимости от концентрации в среде ионов Ca. Различные агенты, тормозящие процесс повышения натриевой проницаемости мембраны при возбуждении, в особенности местные анестетики, ведут к повышению критического уровня деполяризации мембраны, напротив, ослабление инактивации натриевой проводимости мембраны снижают его.

Задачей дальнейших исследований является выяснение природы процессов, определяющих критический уровень деполяризации мембраны и его изменения при различных воздействиях на ткань.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев В. И. Бюллетень экспериментал. биологии и медицины, 1963, 8, 24.
2. Василевский В. М. Материалы о нервной регуляции мышечной деятельности животных и человека. Дисс. докт. Харьков, 1946.
3. Васильев Л. Л. Русский физиологический журнал, 1922, 6, 95.

4. Васильев Л. Л. В сб.: Парабиоз и доминанта. Изд. Ком. Акад. М., 1927, 85.
5. Васильев Л. Л. Ученые записки Ленинградского государственного университета, 6, 1949.
6. Введенский Н. Е. 1922. Цит по Ухтомскому А. А. Собрание сочинений, I, 209, 1950.
7. Вериге Б. В. Труды Санкт-Петербургского общества естествоиспытателей, 1883, 14, 1.
8. Вериге Б. Ф. К вопросу о действии на нерв гальванического тока, прерывистого и непрерывного. Дисс. СПб, 1883.
9. Вериге Б. Ф. Pflüg. Archiv ges. Physiol., 1901, 84, 547.
10. Воронцов Д. С. Pflüg. Archiv ges. Physiol., 1925, 207, 279.
11. Голиков Н. В. Физиологическая лабильность и ее изменения при основных нервных процессах. Л., 1950.
12. Костюк П. Г. Микроэлектродная техника. Киев, 1960.
13. Костюк П. Г. В сб.: Международная конференция, посвященная 100-летию со дня выхода в свет труда И. М. Сеченова «Рефлексы головного мозга». Тезисы, 12, М., 1963.
14. Костюк П. Г. и Шаповалов А. И. Биофизика, 1960, 5, 3, 586.
15. Либерман Е. А. Изучение механизмов генерации биопотенциалов и распределение ионов между клеткой и окружающей средой. Автореф. дисс. докт. М., 1963.
16. Либерман Е. А., Цофина Л. М. 3-я конференция по вопросам электрофизиологии нервной системы. Киев, 1960, стр. 242.
17. Магницкий А. Н. и Мужеев А. А. Труды физиологического отделения Государственного Тимирязевского института, 1930, стр. 77.
18. Мужеев В. А., Свидерская Т. А., Шитова Л. Архив биологических наук, 1937, 45, 93.
19. Насонов Д. Н. Местная реакция протоплазмы и распространяющееся возбуждение. М.—Л., 1959.
20. Ухтомский А. А. Ученые записки Ленинградского государственного университета, в. 22, 1950.
21. Ходоров Б. И. Успехи современной биологии, 1962, 54, 6, 333.
22. Ходоров Б. И. и Беляев В. И. Биофизика, 1963, 8, 4, 461.
23. Ходоров Б. И. и Беляев В. И. Биофизика, 1963, 8, 6, 707.
24. Ходоров Б. И. и Беляев В. И. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1964, 4, 3.
25. Ходоров Б. И. и Беляев В. И. Цитология, 6, 1964.
26. Шаповалов А. И. Биофизика, 1960, 3, 270.
27. Шаповалов А. И. Микрофизиологическое исследование действия нейротропных средств на передачу возбуждения в синаптических структурах. Дисс. докт. Л., 1963.
28. Araki T., Otani T. J. Neurophysiology, 1955, 18, 472—485.
29. Araki T., Otani T. Jap. J. Physiology, 1960, 9, 1, 69.
30. Bennet M., Grain H., Grundfest H. J. Gen. Physiol., 1959, 43, 1, 189.
31. Baker P., Hodgkin A., Meves H. Pflüg. Arch., 1963, 278, 1, 3.
32. Bourguignon. La chronaxie chez l'homme. Paris, 1923.
33. Castillo del, Stark L. J. Physiol., 1952, 118, 207—215.
34. Coombs J., Eccles J., Fatt P. J. Gen. Physiol., 1955, 130, 291.
35. Dodge F. Publ. Amer. Assoc. Advanc. Sci., 1961, 69, 119—143.
36. Dodge F., Frankenhaeuser B. J. Physiol. (London), 1959, 148, 188—200.
37. Ebbecke U. Ergebnisse der Physiologie, 1933.
38. Eccles J. The physiology of nerve cells. Baltimore, 1957.

39. Eyzaguirre C., Kuffler S. J. *Gen. physiol.*, 1955, 39, 87—119.
40. Fatt P., Katz B. J. *Physiol. (London)*, 1951, 115, 320—370.
41. Fatt P., Ginsburg B. J. *Physiol. (London)*, 1958, 142, 3, 516—543.
42. Frankenhaeuser B. J. *Physiol. (London)*, 1957, 137, 245—260.
43. Frankenhaeuser B., Widen L. J. *Physiol. (London)*, 1956, 131, 243—247.
44. Fitz Hugh R. *Bull. Math. Biophys.*, 1955, 17, 257.
45. Gordon H., Welsh I. J. *Cell. Comp. Physiol.*, 1948, 31, 395—419.
46. Haapen L., Kolmodin G., Scoglund C. *Acta physiol. scand.*, 1958, 43, 315.
47. Hill A. *Proc. Roy. Soc. S. B.*, 119, 305.
48. Hodgkin A. *Proc. Roy. Soc. S. B.*, 126, 87.
49. Hodgkin A., Huxley A. J. *Physiol. (London)*, 1952, 117, 500.
50. Hodgkin A., Keynes R. J. *Physiol.*, 1955, 128, 28—60.
51. Hokin. *Annual Review of Biochemistry*, 1963.
52. Hagiwara S. *Jap. J. Physiol.*, 1958, 8, 3, p. 234.
53. Hagiwara S., Watanabe A. J. *Physiol.*, 1955, 129, 513—527.
54. Hushimura S., Osa T. *Jap. J. Physiol.*, 1963, 13, 3.
55. Jenerick M., Gerard R. J. *Cell. comp. Physiol.*, 1953, 42, 79—102.
56. Katz B. *Proc. Roy. Soc. S. B.*, 1937, 124, 244.
57. Lapique L. *Excitabilite en fonction du temps*. Paris, 1926.
58. Lüttgau H. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1960, 271, 6, 613.
59. Narahashi T. J. *Physiol. (London)*, 1963, 169, 91—114.
60. Purpura D. Международная конференция, посвященная 100-летию со дня выхода в свет труда И. М. Сеченова «Рефлексы головного мозга», 1963, стр. 17.
61. Pflüger E. *Physiologie des Electrotonus*. Berlin, 1859.
62. Shanes A., Freygang W., Grunfest H., Amantiek E. J. *Gen. Physiol.*, 1959, 42, 4, 793.
63. Shwamm H. В сб.: *Электроника и кибернетика в биологии и медицине*. М., 1963.
64. Spyropoulos C. *Am. J. Physiol.*, 1961, 200, 203—208.
65. Tasaki I. J. *Gen. Physiol.*, 1956, 39, 3, 377.
66. Tasaki I. In: *Handbook of Physiol.*, v. 1, *Neurophysiology*, 1959.
67. Taylor R. *Am. J. Physiol.*, 1959, 196, 5, 1071.
68. Takahashi H., Surai T., Sasaki T. *Jap. J. Physiol.*, 1960, 10, 3.
69. Takahashi R., Usuda S., Ehara S. *Jap. J. Physiol.*, 1962, 12, 5.
70. Ulbricht W. *Pflüg. Arch. Physiol.*, 1958, 267, 478—490.
71. Weidemann S. J. *Physiol. (London)*, 1955, 127, 213—224.

ФОНОВАЯ ИМПУЛЬСНАЯ АКТИВНОСТЬ ЦЕНТРАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ И ЕЕ АНАЛИЗ

П. Г. КОСТЮК

*Институт физиологии
имени А. А. Богомольца
(К и е в)*



При любом микроэлектродном исследовании центральной нервной системы, если оно проводится в условиях хорошего функционального состояния последней, мы всегда сталкиваемся с тем обстоятельством, что нервные клетки постоянно разряжаются нервными импульсами. Разряды импульсов следуют друг за другом, то урежаясь, то учащаясь, столь же долго, сколько нам удастся регистрировать активность нервной клетки и независимо от того, воздействуем ли мы на рецепторы животного какими-либо специальными, контролируруемыми нами раздражениями или нет. Лишь глубокий наркоз заметно уменьшает, а иногда полностью прекращает эту активность; как только центральная нервная система выходит из наркотического состояния, активность вновь возобновляется, и трудно обнаружить клетку, которая при длительном наблюдении оказалась бы полностью ее лишенной.

Любая вызванная активность нервной клетки неизбежно взаимодействует с «фоновой» активностью (другое часто употребляемое ее название — «спонтанная» активность) и изменяет ее. Естественно, что и сама по себе вызванная активность при этом оказывается далеко неодинаковой в зависимости от того, на каком фоне она возникает. Поэтому изучение закономерностей и природы фоновой активности нервной клетки чрезвычайно существенно для понимания механизма рефлекторной деятельности мозга. Столь постоянное наличие фоновой активности нейронов говорит, по-видимому, о том, что она является существенным фактором в интегральной деятельности нейронов, и без понимания ее сущности трудно надеяться познать принципы последней. С другой стороны, выяснение закономерностей фоновой активности необходимо для разработки методов точной оценки деятельности нейронов, участвующих в определенном рефлекторном процессе.

В нашей лаборатории фоновая активность нервных клеток изучалась на различных объектах — как у высших, так и у низших беспозвоночных животных. Настоящее сообщение посвящено анализу этого вопроса.

Для того чтобы разобраться в причинах возникновения фоновой импульсной активности нейрона, важно в первую очередь перейти от внеклеточной регистрации этой импульсации, распространяющейся вдоль нервных проводников, к внутриклеточному отведению потенциалов сомы соответствующих нейронов. Импульсная активность в любой нервной клетке создается градуальной деполяризацией ее мембраны, возникающей под влиянием как синаптического возбуждающего действия, так и ряда несинаптических факторов. Точное описание процесса деполяризации возможно лишь на основании внутриклеточного отведения из соответствующих клеток.

Сопоставление временного течения градуальной деполяризации мембраны нервной клетки и частоты возникающих на ее фоне потенциалов действия в самых различных центральных нейронах позволяет выделить два крайних типа соотношений между ними. В одном случае ритм генерации распространяющихся разрядов в клетке задается ритмом градуальной деполяризации. В связи с периодическим поступлением к клетке деполяризующих влияний деполяризация ее мембраны также носит волнообразный характер, и каждый раз, когда она достигает критического уровня (порога), клетка посылает в аксон импульс. В другом случае такие колебания трансмембранной разности потенциалов оказываются почти незаметными. Разность потенциалов на мембране если и изменяется, то постепенно, однако клетка все время генерирует импульсы весьма правильной частоты, также плавно меняющейся вместе с изменением трансмембранной разности потенциалов. Ритм активности в этом случае не связан с ритмом приходящей импульсации, а является «аутогенным».

Конечно, в большинстве случаев столь строгое разделение механизмов генерации клеточной активности не оказывается возможным: в одной и той же клетке наряду с быстрыми волнами деполяризации могут иметь место и очень медленные колебания трансмембранной разности потенциалов, причем оба эти фактора сказываются на генерации клеткой распространяющихся импульсов, ритмика которых в таком случае носит осо-

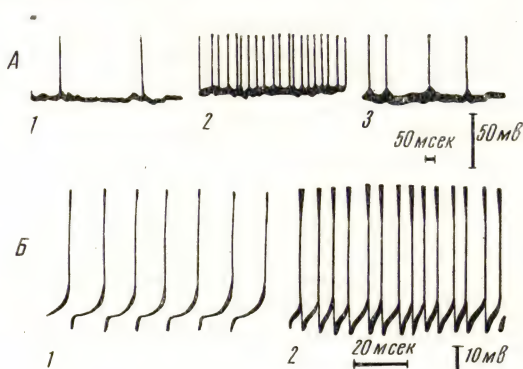
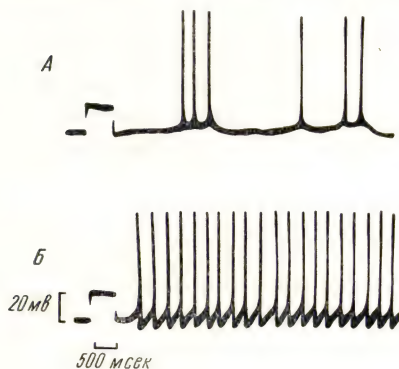


Рис. 1.

Рис. 2.

Рис. 1. Ритмическая активность гигантских нервных клеток виноградной улитки (внутриклеточное отведение).

А — активность редкого ритма, вызванная нерегулярными волнами синаптической деполяризации; Б — стойкая «аутогенная» активность при отсутствии таких волн (другая клетка) (по Герасимову и Майскому).

Рис. 2. Ритмическая активность промежуточных нейронов спинного мозга (кошки) (внутриклеточное отведение).

А — синаптически вызванная активность. 1 и 3 — вне раздражения; 2 — на фоне давления на подушечку лапы. Б — «аутогенная» активность двух других нейронов (по Костюку и Семенютину).

бенно сложный характер. Однако в целях более подробного анализа механизма создания таких импульсов целесообразно подробнее рассмотреть два крайних случая.

1. Периодические, круто нарастающие волны деполяризации мембраны сомы клетки наблюдаются весьма часто в любых нейронах без каких-либо контролируемых экспериментатором внешних раздражений. При всем том огромном количестве возможных неконтролируемых источников интенсивной импульсации, которые существуют в организме, появление таких волн не должно вызвать удивления. Следует отметить, что они очень постоянно наблюдаются и в весьма примитивных по строению нервных центрах. Характерный пример приведен на верхней осциллограмме рис. 1, демонстрирующей реакции одного из нейронов ганглия

виноградной улитки; волны деполяризации возникали без каких-либо специальных раздражений. Мало чем отличается от него и пример, показанный на верхних осциллограммах рис. 2, однако в этом случае «спонтанная» волна деполяризации и соответствующие разряды импульсов были зарегистрированы внутриклеточно из промежуточного нейрона спинного мозга кошки.

Такие волны деполяризации по своей природе несомненно идентичны широко известным возбуждающим постсинаптическим потенциалам, возникающим в нервной клетке под влиянием синхронной афферентной волны. Они также создаются поступлением к клетке относительно синхронной массы пресинаптических импульсов, приходящих из каких-то неконтролируемых экспериментатором источников.

Весьма важным обстоятельством при таком способе генерации импульсной фоновой активности является значительное постоянство критического уровня (порога) генерации распространяющегося импульса. Как только этот уровень достигнут, немедленно возникает полноценный потенциал действия. Клетка может генерировать импульсную активность на протяжении длительного времени без каких-либо признаков изменения порога, т. е. без аккомодации.

По-видимому, периодический характер деполяризации является эффективным механизмом срыва аккомодационных процессов, если они и возникают в нервной клетке (см. ниже). Лишь в том случае, когда волна синаптической деполяризации достигает особенно большой интенсивности, может наблюдаться катодическая инактивация механизма генерации импульса — его порог повышается и происходит уменьшение амплитуды (и даже полное исчезновение реакции). При естественной рефлекторной деятельности такое явление вряд ли имеет место; оно наблюдается лишь при массивном синхронном возбуж-

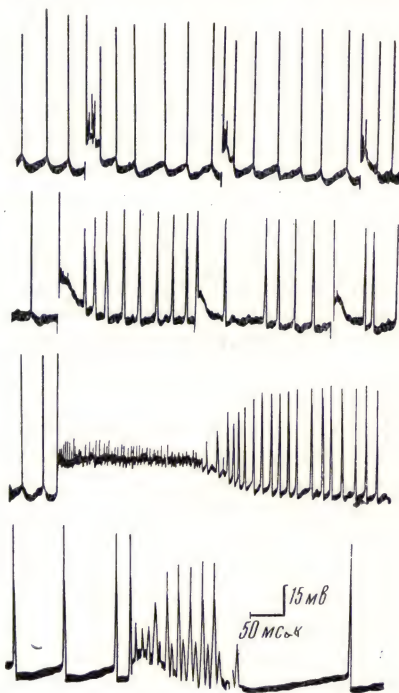


Рис. 3. Взаимодействие фоновой и вызванной активности мотонейронов спинного мозга кошки при стрихнинном отравлении (внутриклеточное отведение). Волны синаптической деполяризации вызывались раздражением дорсального корешка с различной частотой (по Шаповалову).

дении центральных нейронов в связи с раздражением нервных стволов (4, 12) и особенно при таких воздействиях на нервную систему, которые вызывают чрезвычайную синхронизацию деятельности ее нейронов (11, 27). На рис. 3 показаны примеры того, насколько значительной может быть инактивация механизма генерации распространяющихся импульсов при возникновении мощной волны постсинаптической деполяризации в связи со стрихнинным отравлением.

2. «Ауторитмическая» генерация распространяющихся импульсов на фоне неколеблущегося уровня электрической поляризации клеточной мембраны имеет свои характерные особенности. Такую генерацию можно наблюдать в самых различных нейронах любых отделов нервной системы (см. примеры на нижних осциллограммах рис. 1 и 2). Довольно часто можно установить, что ее появление связано с самим фактом введения в клетку микроэлектрода. При приближении микроэлектрода к клетке последняя не генерирует правильной ритмической активности, однако сразу же после прокола такая активность появляется и сохраняется затем в течение длительного времени, постепенно урежаясь.

По-видимому, ведущим фактором в механизме генерации стойкой ритмической активности является некоторая стойкая деполяризация клеточной поверхности, вызванная механическим действием микроэлектрода. Действительно, потенциал покоя многих нейронов сразу же после введения микроэлектрода часто бывает несколько уменьшен и затем постепенно восстанавливается до обычной величины, что связано с лучшим «обхватом» мембраной клетки кончика микроэлектрода и устранением пунтирующего действия отверстия, образующегося в мембране вокруг проходящего через нее микроэлектрода. Это свойство центральных нейронов было в свое время отмечено Alanis и Matthews (15) как «механорецептивное».

В этом искусственном случае генерация фоновой импульсной активности связана именно со стойким изменением трансмембранной разности потенциалов, что подтверждается специальным исследованием зависимости фоновой ритмики от этой разности. Такое исследование наиболее точно может быть проведено при введении в клетку двух микроэлектродов, один из которых служит для пропускания через поверхностную мембрану тока необходимого направления, а второй — для отведения трансмембранной разности потенциалов. Раздельное введение в один и тот же нейрон двух микроэлектродов легко осуществимо на низших животных, у которых нервные клетки достигают очень больших размеров и доступны визуальному контролю. В исключительных случаях введение двух раздельных микроэлектродов возможно и в нейроны центральной нервной системы высших животных. Однако значительно более доступным в этом случае является использование одного микроэлектрода с двумя каналами (хотя получаемые при его помощи результаты яв-

ляются менее надежными в связи с неизбежным наличием у обоих каналов общего сопротивления, усложняющего результаты измерений).

Нейроны как высших, так и низших животных, даже если они вне приложения поляризующего тока «молчат», сразу же переходят в со-

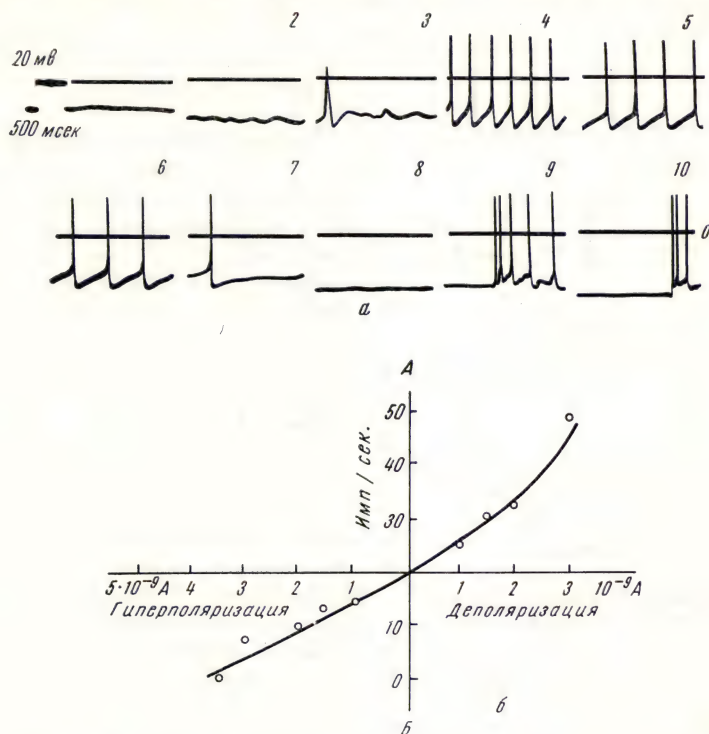


Рис. 4. Зависимость ритмической активности нервной клетки от уровня ее трансмембранной разности потенциалов.

a — гигантский нейрон моллюска. Необходимая разность потенциалов поддерживалась пропусканием тока соответствующего направления через один из микроэлектродов. 1—10 — постепенное увеличение трансмембранной разности потенциалов. Калибратор совмещен с началом развертки; 0 — уровень нулевого потенциала покоя (по Герасимову, Костюку и Майскому); *б* — нейрон спинного мозга кошки. По абсциссе — сила поляризующего тока, по ординате — частота фоновой ритмики (по Шаповалову).

стояние ритмической активности при искусственном снижении трансмембранной разности потенциалов на определенную величину. Ритмическая генерация распространяющихся импульсов с постоянной частотой может быть зарегистрирована у многих нейронов в течение длительного вре-

мени. Частота ритмики обнаруживает при этом отчетливую зависимость от величины деполяризации клеточной мембраны — чем значительнее последняя, тем больше и частота генерации импульсов. При чрезмерной деполяризации наступает прекращение ритмической активности.

Примеры такой ритмической активности, вызываемой и регулируемой искусственным изменением трансмембранной разности потенциалов

при помощи пропускания постоянного электрического тока, показаны на рис. 4.

Когда клетка находится в состоянии стойкой ритмической активности, электрическая поляризация ее мембраны претерпевает ряд циклических изменений, подробное рассмотрение которых очень важно для понимания механизма ее генерации. Особенно хорошо эти циклические изменения видны в том случае, когда клетка генерирует импульсы с редкой частотой.

Возникновение каждого потенциала действия происходит не сразу от постоянного уровня потенциала покоя. Трансмембранная разность потенциалов перед появлением пика начинает уменьшаться все быстрее, и только тогда, когда эта медленная деполяризация достигает определенного критического уровня, она относительно круто переходит в пик. Нисходящая часть потенциала в свою очередь сменяется фазой длительной реполяризации мембраны, во время которой трансмембранная разность потенциалов отчетливо увеличивается

по сравнению с уровнем потенциала покоя. Часто фаза реполяризации незаметно переходит в очередную фазу деполяризации перед следующим пиком, и в таких случаях возникает впечатление, что они обе представляют собой по существу один и тот же процесс. Однако в тех случаях, когда частота генерации импульсов очень редка, можно отчетливо видеть независимость фаз реполяризации и деполяризации (рис. 5).

Так как волнообразная деполяризация мембраны, предшествующая появлению потенциала действия при «аутогенной» активности, имеет со-

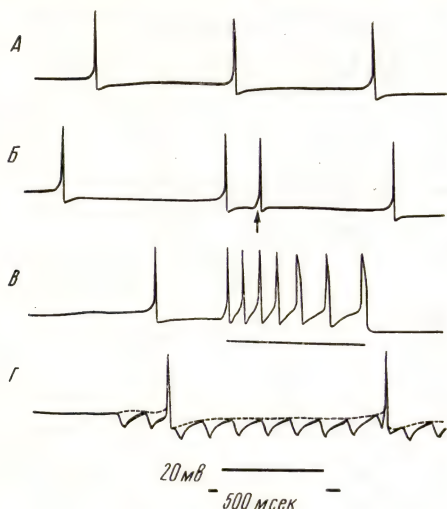


Рис. 5. Сравнение различных форм электрической активности одной и той же гигантской нервной клетки моллюска. А, Б — аутогенная ритмическая активность. Стрелкой отмечен спонтанный ВПС и созданный им потенциал действия; В — ответ на прямую деполяризацию. Линией обозначена длительность стимула; Г — измерение сопротивления мембраны клетки в разные фазы аутогенной ритмической активности. Внизу калибратор амплитудой 20 мВ и продолжительностью 500 мсек (по Герасимову, Костюку и Майскому, 1964).

вершенно иной характер, чем синаптическая деполяризация во время возбуждающего синаптического действия, то целесообразно обозначать ее и особым термином «препотенциал» (17, 4), не разделяя по более тонким особенностям формы нарастания каждой волны — «синусоидальному» или «релаксационному» (22, 18). По всем своим признакам она идентична медленно нарастающей деполяризации, предшествующей появлению потенциала действия в периферических возбудимых клетках, способных к автоматической активности (т. е. «потенциалу-ритмоводителю»). «Потенциалы-ритмоводители», или «препотенциалы», являются обязательным компонентом механизма генерации потенциала действия в центрах автоматии сердечной мышцы (24, 29). Они хорошо выражены в поперечно-полосатых мышечных волокнах, особенно при переходе в состояние стойкой ритмической активности во время уменьшения содержания кальция в окружающей среде (5) и в автоматически сокращающихся гладкомышечных волокнах (20).

Именно временные характеристики препотенциала (в сочетании с уровнем порога для возникновения распространяющегося импульса) являются основным фактором, определяющим частоту ритмической активности клетки. Чем круче нарастает препотенциал, тем скорее он достигает порога генерации импульсов и тем чаще ритм, в котором они возникают.

Препотенциал выражает собой особую, локальную форму активности возбудимой клетки, существенно отличающуюся от распространяющегося импульса. Это отличие заключается в первую очередь в градуальности процесса, лежащего в основе препотенциала. При инактивации механизма генерации распространяющегося импульса (например, при чрезмерной деполяризации мембраны) медленные ритмические волны деполяризации могут еще сохраняться (см. рис. 4, 2). Таким образом, они могут быть вызваны независимо от потенциала действия.

Ионные механизмы возникновения постепенно нарастающей деполяризации (препотенциала) пока еще не были предметом прямых исследований на нервных клетках. Однако на многих возбудимых клетках показано, что крутизна препотенциала зависит от наружной концентрации ионов натрия (уменьшаясь при уменьшении последней) (24, 5, 21). Поэтому можно думать, что именно ионы натрия являются переносчиками зарядов через мембрану во время медленно нарастающей деполяризации. Однако этот процесс в отличие от переноса во время потенциала действия нарастает очень медленно.

На некоторых нервных клетках, например поверхностно расположенных гигантских нейронах моллюсков, у которых наружная ионная среда может быть легко заменена, можно проверить зависимость течения препотенциалов от наружной концентрации различных ионов, а также измерить изменения общего сопротивления мембраны в этот период (при по-

мощи коротких анаэлектротонических толчков тока, посылаемых через один из внутриклеточных микроэлектродов). В этом случае развитие препотенциалов также оказывается весьма зависимым от наличия ионов натрия в окружающей среде; при устранении ионов натрия автоматическая ритмика прекращается (1, 2). Однако общее сопротивление мембраны при этом не увеличивается, как в сердечных волокнах, а незначительно уменьшается. Последнее обстоятельство может быть связано с тем, что параллельно происходит и существенное снижение калиевой проницаемости клеточной мембраны.

Что касается фазы реполяризации после потенциала действия, то она по всем признакам представляет собой результат существенного повышения калиевой проницаемости клеточной мембраны, во время которой трансмембранная разность потенциалов приближается к равновесному потенциалу для калиевых ионов (величина этого равновесного потенциала несколько выше уровня потенциала покоя). Общая ионная проводимость мембраны в этом периоде заметно повышается. Если искусственно изменить соотношение концентраций ионов калия по обе стороны клеточной мембраны, например, увеличив содержание калия в окружающем растворе и затем восстановив исходный уровень трансмембранной разности потенциалов, то соответственно изменяется и тот уровень, на котором прекращается реполяризация мембраны в эту фазу. Прямые измерения трансмембранных ионных токов в фазу реполяризации (30) показали, что натриевая проводимость при этом становится значительно ниже калиевой.

В большинстве случаев деятельности центральных нейронов, обладающих сравнительно небольшими размерами, процесс, создающий стойкую ритмическую активность, захватывает, по-видимому, всю сомую клетки, а может быть, и крупные дендриты. Однако на очень больших по размерам нейронах (например, на гигантских нейронах моллюсков) можно видеть, как место первичной генерации ритмики иногда перемещается из одного участка клетки в другой. На рис. 6 показан такой пример. В начале опыта от сомы отводилась стойкая ритмическая активность с типичными препотенциалами. Однако спустя некоторое время способ генерации потенциалов действия изменился — препотенциалы полностью исчезли, и потенциалы действия начали круто нарастать от постоянного уровня трансмембранной разности потенциала; фаза реполяризации же сохранилась неизменной. Потенциалы приобрели характер активности, приходящей из участка клетки, удаленного от места расположения отводящего микроэлектрода (возможно, из начальной части аксона).

Как долго может длиться стойкая импульсная активность в нервной клетке при постоянном уровне сдвига трансмембранной разности потенциалов? Происходят ли в соме нервной клетки аккомодационные про-

цессы, которые будут приводить к постепенной инактивации механизма генерации импульсов и в конце концов к полному ее прекращению? Относительно подробно в этом отношении исследованы двигательные нейроны спинного мозга млекопитающих и гигантские нейроны некоторых беспозвоночных. Аккомодация спинальных нейронов при помощи обычного метода поляризации клеточной мембраны линейно нарастающими токами измерялась многими исследователями (16, 26, 19). В этом случае происходит некоторое повышение реобазы при уменьшении крутизны нарастания тока, однако весьма ограниченное. Быстро наступает «потолок» аккомодации, при котором реобазы больше не увеличивается, несмотря на продолжающееся снижение скорости нарастания тока и соответствующее увеличение скрытого периода появления первого потенциала действия. Правда, Araki, Otani (16) на мотонейронах жабы не обнаружили такого «потолка», однако они использовали сравнительно небольшие длительности нарастания тока (максимальный скрытый период первого потенциала действия—30 мсек).

Важно отметить, что некоторые мотонейроны обнаруживают иной тип реагирования на постепенно нарастающий ток. Для них существует хорошо выраженный минимальный градиент нарастания и константа аккомодации λ , которая колеблется от 7 до 280 мсек. Можно было бы на основании этого думать, что по способности аккомодировать нервные клетки разделяются на две группы: быстро и медленно аккомодирующие. Однако переход от одного типа ответа к другому можно обнаружить при длительном отведении реакций одного и того же нейрона; наличие хорошо выраженной аккомодации совпадает с появлением признаков определенной детериорации клетки (снижением амплитуды потенциала действия и частичной деполяризацией мембраны). Поэтому имеются основания полагать, что сома нормально функционирующих мотонейронов обладает слабо выраженной аккомодацией.

Приведенные выше данные и выводы относятся и к активности двигательного нейрона, вызванной постоянной деполяризацией его мембраны. Ряд мотонейронов генерирует в таких случаях лишь небольшое количество импульсов, затем интервалы между ними начинают быстро удлиняться и активность прекращается. Однако высказанное ранее предположение о том, что такой тип функционирования является основным для

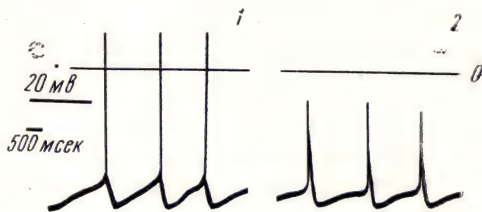


Рис. 6. «Аутогенная» ритмическая активность гигантского нейрона моллюска в начале (1) и к концу (2) длительного отведения. Наблюдается исчезновение препотенциалов (по Герасимову, Костюку и Майскому).

мотонейронов (4), не подтверждается. Как и в предыдущем случае, эти нейроны на основании электрических характеристик могут быть отнесены к функционально неполноценным (вероятно, в определенной мере поврежденным микроэлектродом). Значительное количество мотонейронов при стойком снижении их потенциала покоя на небольшую величину переходит в состояние длительной правильной ритмической активности, которая может длиться очень долго без заметного снижения частоты. У мотонейронов спинного мозга кошки препотенциалы при этом почти незаметны; у мотонейронов же спинного мозга жабы они могут быть выражены очень хорошо (LR-тип ответа).

Следует отметить, что низкие аккомодационные способности сомы мотонейрона весьма отличаются от таковых их аксонов, в которых аккомодация наступает быстро (19).

На гигантских нейронах моллюсков стойкая ритмическая активность без каких-либо признаков аккомодации также может длиться чрезвычайно долго; каждый потенциал действия создается в этом случае очень хорошо выраженным препотенциалом.

Отчетливая ауторитмичность при стойкой деполяризации поверхностной мембраны наблюдается в различных промежуточных нейронах спинного и головного мозга (3, 4, 7). Отсутствие у таких нейронов существенной следовой гиперполяризации после потенциала действия накладывает на возникающую ритмику некоторые особенности: частота импульсации может при усилении деполяризации возрасти очень значительно, достигая в некоторых клетках тысячи и более импульсов в секунду; последующие потенциалы действия при этом нередко оказываются частично уменьшенными в связи с рефрактерностью, остающейся после предыдущего потенциала. Естественно, что при такой значительной частоте препотенциалы практически сливаются с восходящей частью потенциала действия.

При естественной рефлекторной деятельности нервные клетки могут переходить к «ауторитмической» генерации ритмической активности и затем вновь прекращать ее, что с несомненностью говорит о том, что она является нормальным типом клеточной активности. Так, на рис. 7 показан пример внутриклеточной регистрации активности ретикулярного нейрона продолговатого мозга кошки (6), вызванной синхронной афферентной волной. Эта волна вызвала начальный интенсивный возбуждающий постсинаптический потенциал и соответствующий разряд импульсов, затем после длительной паузы появился вторичный ответ, который состоял уже из длительного и плавного изменения поляризации мембраны и наложенной на нее правильной ритмической активности с характерными препотенциалами перед каждым потенциалом действия.

Как уже указывалось вначале, столь определенное разделение механизмов, создающих фоновую импульсную активность, является опре-

деленной условностью. На приведенном выше примере было видно, что в естественных условиях эти механизмы могут сочетаться у одной и той же клетки, функционируя одновременно или последовательно. Длительные изменения поляризации клеточной мембраны, вызывая в ней ауторитмичные процессы, в то же время изменяют возбудимость клетки к быстро нарастающим синаптическим влияниям, увеличивая или уменьшая количество генерируемых последними импульсов. Итогом всего этого и является тот бесконечный поток импульсов, который исходит от каждой нервной клетки на протяжении всего времени ее функционирования.

Что же можно обнаружить в фоновой импульсной активности нервной клетки, которая создается сложным сочетанием перечисленных выше процессов в естественных условиях нервной деятельности, если подойти к ее анализу с точки зрения не механизмов, а описательно-статистической?

Для ответа на этот вопрос была проведена длительная регистрация фоновой импульсной активности отдельных нейронов различных участков центральной нервной системы. Регистрация производилась при помощи внеклеточного отведения с целью уменьшения возможности вмешательства механического действия микроэлектрода на ритмические процессы. В частности, исследованию была подвергнута ритмика таких особенно предрасположенных к фоновой активности нервных клеток, как промежуточные нейроны спинного мозга и ретикулярной формации продолговатого мозга (8) и нейроны зрительной области коры больших полушарий. Импульсная активность была подвергнута статистической обработке при помощи как простых методов (прямого подсчета межимпульсных интервалов и составления гистограмм их распределения), так и аппаратного анализа.

Для всестороннего аппаратного анализа ритмической активности центральных нейронов были составлены алгоритм и программа обработки записей импульсной активности на электронно-вычислительной машине «Киев» (14). Ввод записей производился непосредственно с магнитной ленты при помощи универсального устройства ввода электрофизиологических характеристик (13). Быстрое получение отдельных характеристик осуществлялось специализированными счетными устройствами, также непосредственно использовавшими записи импульсной активности на магнитную ленту (измерителями скорости счета и анализаторами интервалов).

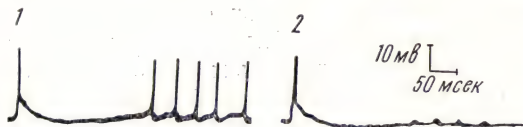


Рис. 7. Начальный (1) и «задержанный» (2) разряд ретикулярного нейрона продолговатого мозга кошки (по Лиманскому).

Фоновая импульсная активность всех тех центральных нейронов, которые при длительной регистрации не обнаруживали каких-либо признаков постепенного ухудшения функционального состояния, отличалась следующими особенностями.

1. Если построить гистограмму распределения межимпульсных интервалов для ряда достаточно больших участков фоновой активности одного и того же нейрона и затем сравнить их для многих нейронов между собой по критерию Колмогорова — Смирнова, то различия их оказываются несущественными. Таким образом, можно сказать, что фоновая активность таких нейронов обладает стационарным распределением. Гистограммы распределения межимпульсных интервалов у различных нейронов отличаются. Вместе с тем у них есть и общие характерные черты. Распределение всегда имеет весьма выраженный асимметричный характер с модой, сдвинутой в область более коротких интервалов и постепенным спадом в области более длинных. Очень часто распределение является бимодальным с четко выраженным группированием (рис. 8, а).

2. Стационарный характер распределения межимпульсных интервалов на больших участках фоновой активности еще не говорит о том, что весь поток импульсов, который можно рассматривать как поток случайных событий, также является стационарным. При уменьшении участков, на которых строятся гистограммы распределения, последние уже оказываются несовпадающими. Иными словами, мгновенная частота импульсной активности (являющаяся реализацией «ведущей функции» потока) оказывается не постоянной, а меняющейся. Наиболее четко эти изменения могут быть выявлены при применении метода скользящего среднего. Соответствующие примеры графиков ведущей функции, полученные для 4 ретикулярных нейронов, показаны на рис. 8, б; они показывают, что ведущая функция имеет довольно правильный периодический характер (8).

Таким образом, фоновую импульсную активность можно рассматривать как нестационарный случайный поток однородных событий с периодической ведущей функцией. Период ведущей функции у различных нейронов оказывается очень различным, однако у одного и того же нейрона довольно постоянным.

Возвращаясь к тому анализу механизма генерации ритмической импульсации, который был проведен выше, можно думать, что ведущая функция отражает собой медленные периодические колебания электрической поляризации клеточной поверхности (связанные с соответствующими изменениями ее возбудимости), вызванные теми многочисленными циклическими процессами, которые имеют место в организме (ритм дыхания, колебания кровяного давления и пр.). Точное решение вопроса о том, что они отражают, требует в каждом конкретном случае проведение корреляции ведущей функции с показателями, характеризующими временное

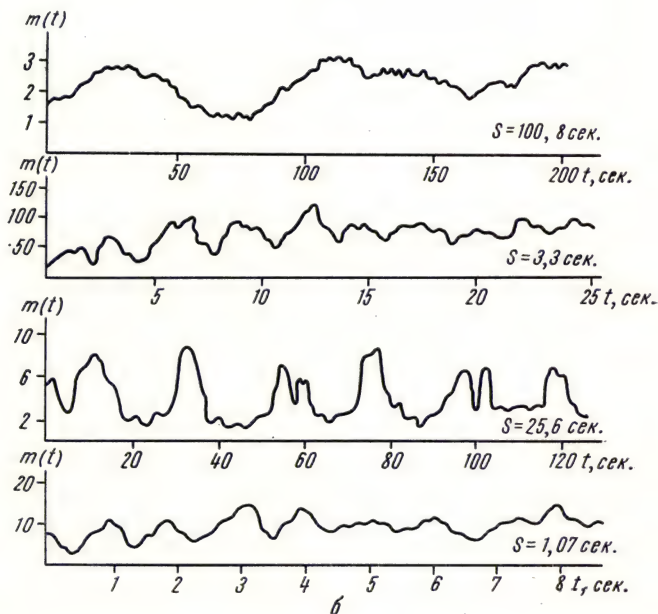
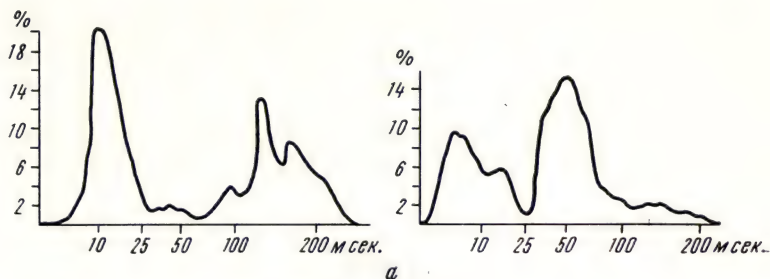


Рис. 8. Распределение межимпульсных промежутков (а) (гистограмма) и реализации ведущей функции (б) в фоновой ритмической активности ряда ретикулярных нейронов промежуточного мозга (по Преображенскому и Яровицкому).

течение соответствующих процессов. Если для фоновой активности нейронов некоторых отделов центральной нервной системы это оказывается сравнительно простым (рис. 9), то для других — крайне сложным, так как мы часто совершенно не знаем природу тех циклических процессов, которые в них происходят.

Наличие четкого группирования в распределении межимпульсных интервалов, по-видимому, связано с появлением относительно быстрых

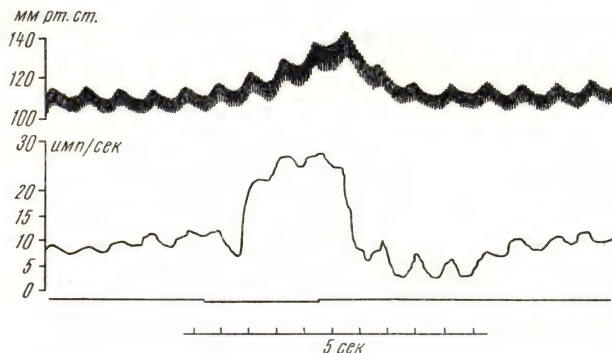


Рис. 9. Параллельная запись ведущей функции частоты импульсной активности промежуточного нейрона спинного мозга кошки (запись производилась при помощи измерителя скорости счета) и уровня артериального кровяного давления (запись производилась при помощи емкостного датчика) (по Преображенскому).

Внизу: отметка момента нанесения адекватного раздражения и отметка времени.

колебаний типа ВПСР, генерирующих группу импульсов. Частота импульсов является функцией амплитуды этого колебания и в то же время ограничена верхним пределом, зависящим от длительности рефрактерного периода и периода следовой субнормальности (если таковая выражена).

Определенная периодичность в появлении таких быстрых колебаний (причина периодичности их может быть весьма сложной, связанной с особенностями системной деятельности нейронов) приводит к появлению бимодальных и полимодальных распределений, часто встречающихся в фоновой импульсной активности. Весьма характерным является, например, тенденция к усилению бимодальности распределения межимпульсных интервалов центральных нейронов, в особенности корковых, при определенной степени наркотизации животного барбитуратами (28).

Известно, что такая наркотизация способствует появлению в центральной нервной системе синхронизированных периодических волн активности, нередко приводящих даже к судорожным явлениям (9).

Столь постоянный характер фоновой импульсной активности в нервной системе ясно говорит о том, что она должна играть существенную роль в нормальной целостной деятельности. Она является той основой, на которой развиваются и координируются все срочные рефлекторные акты. Имеются все основания думать, что если бы мы каким-либо образом могли внезапно устранить всю фоновую импульсную активность центральных нейронов, то это привело бы к полному расстройству рефлекторной деятельности мозга, несмотря на сохранность всех нейронных механизмов. По-видимому, в какой-то мере мы приближаемся к такому положению при перерезках центральной нервной системы, и наступающие после них шоковые явления в определенной мере связаны именно с существенным уменьшением уровня фоновой импульсации, поступающей к нейронам отделенного участка мозга от основной его части. Многочисленные данные (10) позволяют предполагать, что такое уменьшение приводит к «пассивной» гиперполяризации центральных нейронов. Действительно, прямые измерения, проведенные на мотонейронах спинного мозга при помощи внутриклеточных микроэлектродов, показали, что холодовый блок в области грудных сегментов приводит к повышению потенциала покоя люмбальных мотонейронов на 2—6 мв (18). Ясно, что такое повышение является очень значительным, оно равносильно глубокому торможению всех спинальных нейронов и должно привести к почти полному прекращению нормальной рефлекторной деятельности отделенных сегментов.

Существенная гиперполяризация центральных нейронов после уменьшения фоновой импульсной активности говорит о том, что последняя важна для поддержания постоянного высокого уровня их возбудимости за счет хотя и незначительной, но непрерывной синаптической деполяризации.

Конечно, следовало бы думать, что и тормозящие нейроны могут создавать фоновую импульсную активность и тем самым оказывать определенное тоническое тормозящее влияние на другие нейроны. Однако доля такой импульсации в общей фоновой активности, по-видимому, незначительна, и ее влияние во много раз перекрывается влиянием возбуждающей синаптической активности.

Поскольку фоновая активность в естественных условиях подвержена непрерывным вариациям, вариabильными должны быть и те влияния, которые эта активность оказывает на возбудимость центральных нейронов. В зависимости от типа нейрона и особенностей функциональной организации той части нервной системы, в которой он находится, вариации возбудимости будут иметь различное временное течение и различную величину.

Непрерывная и вариабильная фоновая активность очень усложняет, конечно, задачу выявления и точного измерения «вызванной» импульсной активности (т. е. созданной контролируруемыми экспериментатором раздражениями). При слабых раздражениях эта активность может вообще не обнаруживаться визуально, и необходима разработка специальных

методов аппаратного ее обнаружения. Все они основаны на суммировании многократных реализаций активности при одних и тех же условиях раздражения и последующей статистической оценке значимости появления определенных временных характеристик. Такие операции могут быть выполнены при помощи специализированных счетных устройств или включены в программу обработки данных на универсальной электронно-вычислительной машине. Пример выделения «вызванной» импульсной активности путем суммации многократных ее реализаций показана на рис. 10; выделение произведено путем обработки магнитных записей на электронно-вычислительной машине (14). Хорошо видно, что выделенный ответ (нижняя кривая) содержит ряд компонентов, которые совершенно не заметны в индивидуальной его реализации, приведенной на верхней кривой.

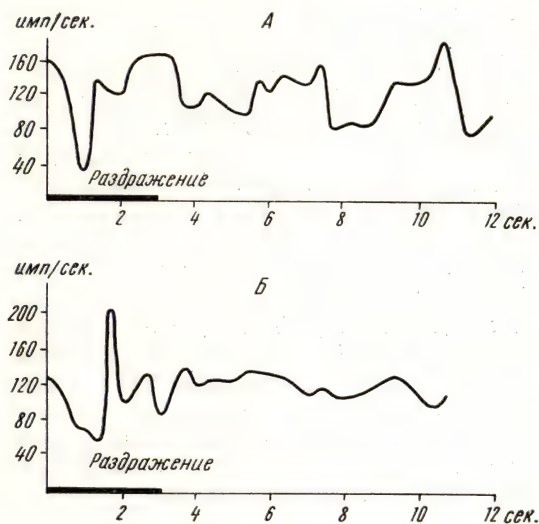


Рис. 10. Статистическое выделение на электронно-вычислительной машине ответа промежуточного нейрона спинного мозга на адекватное раздражение путем суммации 8 реализаций фоновой импульсной активности, содержащих этот ответ (кривая B); одна из конкретных реализаций приведена на кривой A (по Яровицкому).

По абсциссе — время в секундах; по ординате — число импульсов в секунду.

Этот метод позволяет при наложении достаточного количества реализаций исключать и те изменения, которые вносят в «вызванную» активность вариации фоновой активности и связанные с ними вариации возбудимости нейрона, давая усредненные значения частоты разряда в различные периоды развития «вызванной» активности.

Суммируя все сказанное, следует прежде всего подчеркнуть необходимость постоянного учета фоновой активности центральных нейронов при современном электрофизиологическом анализе любых рефлекторных

механизмов. Изолированное изучение срочно возникающих клеточных реакций, очень важное само по себе, является в то же время определенной абстракцией. В интеграции клеточной деятельности длительные тонические межклеточные влияния, основанные на постоянно варьирующей фоновой импульсной активности и приводящие к соответствующим вариациям уровня возбудимости центральных нейронов, играют, по-видимому, не меньшую роль, чем срочные реакции типа синхронизированных постсинаптических потенциалов и «вызванных» разрядов. Поэтому если мы хотим добиться дальнейшего прогресса в изучении механизма нервной деятельности, то необходимо разрабатывать и широко внедрять в микроэлектродные исследования способы точного измерения уровня и характера фоновой импульсной активности, ее корреляции с системной деятельностью соответствующих нервных центров и «вызванной» активностью отдельных нейронов и т. д. Такие измерения могут быть проведены только с помощью современных статистических и электронно-вычислительных методов и требуют создания соответствующей счетной и анализирующей аппаратуры, в чем большую помощь нашим нейрофизиологическим учреждениям должны оказать соответствующие технические организации, занимающиеся созданием электрофизиологической аппаратуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов В. Д., Майский В. А. Физиологический журнал СССР, 1963, 49, 1099.
2. Герасимов В. Д., Костюк П. Г., Майский В. А. Физиологический журнал СССР, 1964, 50, 1321.
3. Костюк П. Г. Физиологический журнал СССР, 1961, 47, 1241.
4. Костюк П. Г., Семенютин И. П. Биофизика, 1965, 51, 99.
5. Костюк П. Г., Сорокина З. А., Шаповалов А. И. Биофизика, 1959, 4, 134.
6. Лиманский Ю. П. Физиологический журнал СССР, 1962, 47, 126.
7. Лиманский Ю. П. Физиологический журнал СССР, 1964, 50.
8. Преображенский Н. Н., Яровицкий Н. В. Биофизика, 1963, 8, 387.
9. Серков Ф. Н., Макулькин Р. Ф., Руссов В. А. Физиологический журнал СССР, 1960, 46, 408.
10. Сорохтин Г. Н. Атония нервного центра. М., 1961.
11. Шаповалов А. И. ДАН СССР, 1962, 145, 1424.
12. Шаповалов А. И. Физиологический журнал СССР, 1963, 49, 685.
13. Шкабара Е. А., Рубашев Ю. С. Физиол. журн. АН УРСР, 1964, 10, 301.
14. Яровицкий Н. В. Физиол. журн. АН УРСР, 1964, 10, 308.
15. Alanis J., Matthews B. J. Physiol. (London), 1952, 117, 59.
16. Araki T., Otani T. Jap. J. Physiol., 1959, 9, 69.
17. Arvanitaki A., Chalazonitis N. Arch. Sci. Physiol., 1955, 9, 115.
18. Barnes C. D., Joynt R. J., Schottelins B. A. Amer. J. Physiol., 1962, 203, 1113.
19. Bradley K., Somjen G. G. J. Physiol. (London), 1961, 156, 75.

20. Bülbring E., Burnstock G., Holman M. J. *Physiol. (London)*, 1958, 142, 420.
21. Bülbring E., Kuriyama H. J. *Physiol. (London)*, 1963, 166, 29.
22. Bullock T. In: *Recent Advances in Invertebrate Physiology*. Univ. Oregon. Publ., 1957, 1.
23. Burnstock G., Holman M. E., Prosser C. L. *Physiol. Rev.*, 1963, 43, 482.
24. Draper M. H., Weidmann S. J. *Physiol. (London)*, 1951, 115, 74.
25. Eyzaguirre C., Kuffler S. J. *Gen. Physiol.*, 1955, 39, 87.
26. Frank K., Fuortes M. G. F. *Arch. Ital. Biol.*, 1960, 98, 165.
27. Fuortes M. G. F., Nelson P. G. *Science*, 1963, 140, 806.
28. Herz A., Fuster J. M. *Pfl. Arch.*, 1963, 278, 77.
29. Hutter O., Trantwein W. J. *Gen. Physiol.*, 1956, 39, 715.
30. Trantwein W., Deck K. A., Kern R. *Pfl. Arch.*, 1963, 278, 13.

НАДСЕГМЕНТАРНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ДВИГАТЕЛЬНЫЕ И ВСТАВОЧНЫЕ НЕЙРОНЫ СПИННОГО МОЗГА

А. И. ШАПОВАЛОВ

*Институт эволюционной
физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова АН
СССР (Ленинград)*



о времени открытия И. М. Сеченовым в 1863 г. (4) торможения спинномозговых рефлексов при раздражении зрительных бугров было выполнено громадное количество работ, демонстрирующих как тормозные, так и облегчающие влияния мозговых структур на различные сегментарные реакции. Интерес к нисходящим воздействиям особенно возрос после исследования Magoun и его сотрудников (52—55), установившими значение ретикулярной формации мозга в регуляции мышечного тонуса и облегчения и торможения рефлекторной деятельности.

Электрофизиологические наблюдения, проведенные с помощью регистрации потенциалов передних и задних корешков нервных стволов или непосредственно мозговой ткани при раздражении различных над-

сегментарных структур, позволили установить, что последние воздействуют на активность как эфферентного, так и афферентного аппарата спинного мозга (13, 21, 22, 41, 42, 45). Кроме того, в литературе имеются данные о своеобразном действии некоторых фармакологических веществ, в особенности стрихнина, на активность спинного мозга при раздражении коры, ретикулярной формации, мозжечка и других надсегментарных образований (14—20, 34, 51, 64, 67).

В связи со сказанным большое значение приобретает выяснение клеточных механизмов, лежащих в основе возбуждения и торможения спинальных нейронов нисходящими импульсами. Наибольшие возможности для раскрытия интимной природы надсегментарных воздействий дает метод внутриклеточной регистрации потенциалов различных клеточных элементов спинного мозга при раздражении соответствующих отделов головного мозга. Этот метод был использован впервые только в 1959 г. для изучения нисходящих эффектов при раздражении мозжечка (65) и ретикулярной формации (44), поэтому даже в наиболее поздних обзорах, посвященных физиологии нисходящих влияний (32, 57), приводятся только данные, полученные при регистрации суммарных эффектов.

В самые последние годы микроэлектродный метод неоднократно применялся для изучения механизма тормозных и облегчающих влияний, получаемых при раздражении ряда надсегментарных образований: коры больших полушарий (12, 24, 25, 58), ядер экстрапирамидной системы и таламуса (60, 61), мозжечка (9, 10, 11, 61, 66), ретикулярной формации среднего и продолговатого мозга (12, 46, 59, 62, 68) и нисходящих путей (12, 48). В результате проведенных исследований удалось выявить как общие механизмы облегчающих и тормозящих влияний надсегментарных структур на клетки спинного мозга, так и определенные специфические особенности эффектов нисходящей импульсации.

Возбуждение альфа-мотонейронов. С помощью внутриклеточного отведения удалось зарегистрировать возбуждение мотонейронов при стимуляции различных отделов головного мозга: коры больших полушарий (24, 25, 58), ядер таламуса и среднего мозга (61), ретикулярной формации (12, 44, 62), разных бульбарных структур (12), моста (12, 62), мозжечка (9, 61, 65), нисходящих путей (12, 25, 48).

В большинстве случаев возбуждающие эффекты при надсегментарном раздражении сопровождались возникновением деполяризации постсинаптической мембраны, представляющей собой возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП). Облегчающие эффекты легче всего возникают при использовании ритмического раздражения, а в случае корковой стимуляции (опыты на кошках) эффект может быть достигнут только под влиянием нескольких стимулов. Однако при стимуляции ретикулярной формации, ядер таламуса и мозжечка, коры мозжечка, нисходящих путей ВПСП могут возникать также в ответ на одиночные раздражения. ВПСП,

возникающие в ответ на одиночные супраспинальные стимулы, обычно характеризуются признаками, свойственными полисинаптическим реакциям. Они имеют значительную продолжительность (десятки миллисекунд), медленную фазу подъема и спада, большой латентный период. Вследствие замедленной фазы подъема критический уровень для генерации потенциала действия оказывается более высоким, чем для генерации потенциала действия при афферентном возбуждении (9, 62) (рис. 1). Обнаруживается совпадение между формой и продолжительностью ВПСП мотонейронов и разрядами волокон нисходящего тракта при стимуляции одной и той же области бульбарной ретикулярной формации (рис. 2).

ВПСП, сходные с моносинаптическими, были зарегистрированы только при раздражении образований, нисходящие пути которых образуют прямые контакты передних рогов. Примером могут служить потенциалы, зарегистрированные в ответ на раздражение вестибуло-спинального тракта у кошки (рис. 1) (12), или сенсомоторной коры обезьян (58).

При ритмическом раздражении надсегментарных образований отдельные ВПСП сливаются в сплошное плато деполяризации, причем очень часто вследствие незначительной амплитуды ВПСП и их длительного временного течения колебания, соответствующие индивидуальным постсинаптическим потенциалам, мало различимы или отсутствуют, а возникающая в клетке деполяризация носит плавный, градуальный ха-

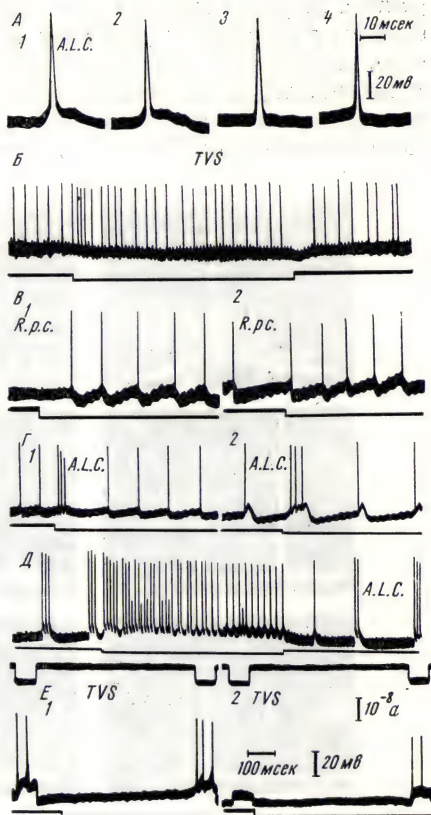


Рис. 1. Надсегментарное возбуждение мотонейрона.

А — ответы мотонейрона на одиночные стимулы, приложенные к передней дольке мозжечка (A.L.C.) (1), заднему корешку (2), переднему корешку (3) и спонтанный ПД (4); Б — ответы спонтанно активного мотонейрона на ритмическое (100 в секунду) раздражение вестибуло-спинального тракта (TVS); Б — ответы «молчащего» (1) и спонтанно активного мотонейрона (2) на ритмическое раздражение бульбарных структур (R. p. c.); Г — облегчающий эффект ритмического раздражения передней дольки мозжечка на спонтанную активность мотонейрона (1) и ответы на афферентное раздражение (2); Д — облегчение антидромного проведения ритмических импульсов при стимуляции передней дольки мозжечка; Е — облегчение ответов на прямое раздражение при стимуляции вестибуло-спинального тракта (1, 2).

рактер. Нередко нисходящее возбуждение оказывается подпороговым и не вызывает потенциал действия в отсутствие дополнительного (афферентного, антидромного, прямого) раздражения. Если же потенциалы действия и возникают, то их частота может не соответствовать ритму раздражающих стимулов, а зависеть только от интенсивности развивающейся в клетке деполяризации. Возникновение потенциалов действия в указанных ус-

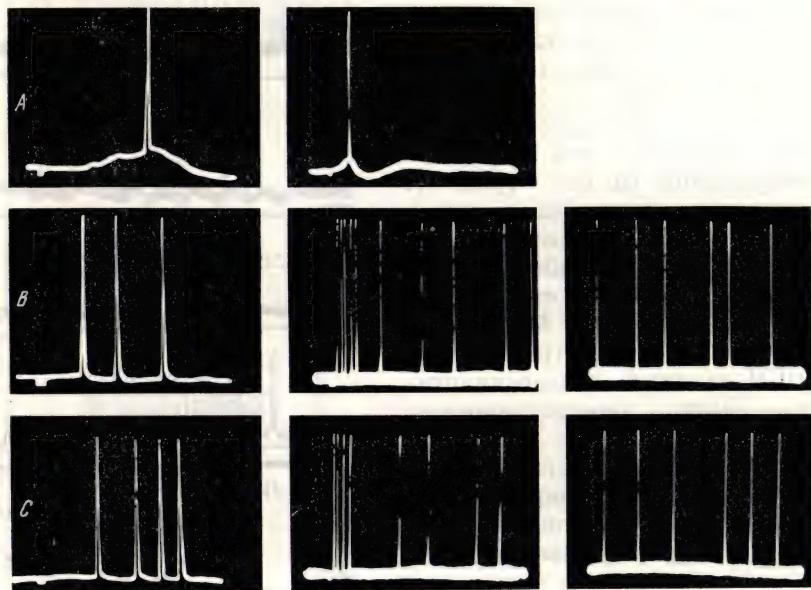


Рис. 2. Ответы мотонейрона на раздражение бульбарной ретикулярной формации (А) и разряды волокон нисходящего тракта при стимуляции той же области (В и С).

Калибровка времени — 10 мсек для левого столбца и 50 мсек для остальных, напряжение 50 мв (по Сасаки, Танака и Мори).

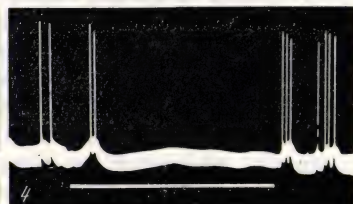
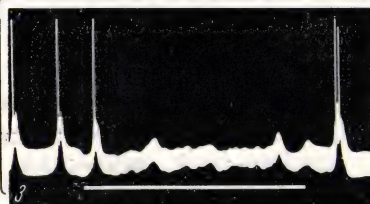
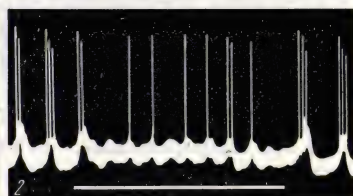
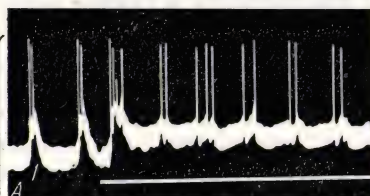
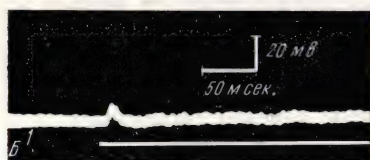
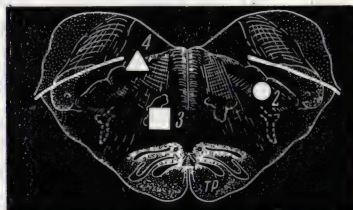
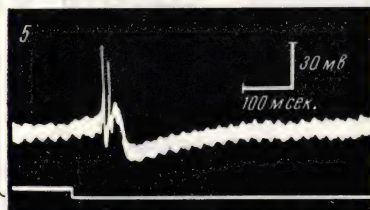
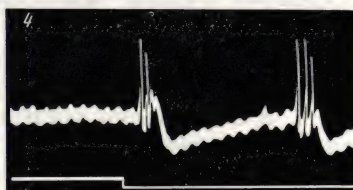
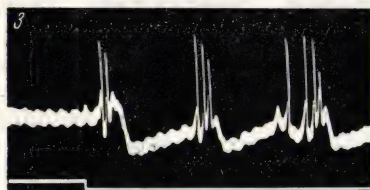
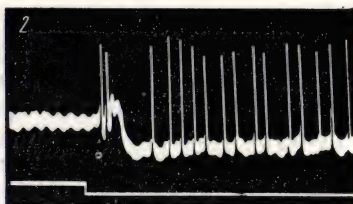
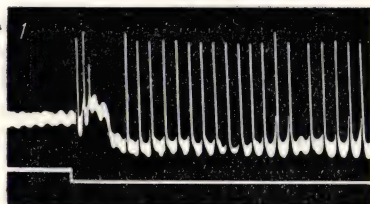
ловиях чрезвычайно напоминает ритмику спонтанно активных мотонейронов или ответы последних при искусственной деполяризации мембраны электрическим током (7). В то же время как надпороговая, так и подпороговая постсинаптическая деполяризация, создаваемая нисходящими импульсами, оказывается вполне эффективной для модуляции уже имеющейся в клетке активности. Легче всего обнаруживается воздействие на спонтанную ритмику мотонейрона, что хорошо совпадает с данными о вы-

сокой чувствительности последней к изменениям поляризации мембраны (5). Эффективно облегчаются также ответы на афферентное, антидромное или прямое раздражение. На примерах, показанных на рис. 1, видно, что деполяризация, возникающая при стимуляции различных надсегментарных структур, учащает спонтанную ритмику мотонейрона, повышает число потенциалов действия, возникающих на вершине ВПСП, вызванных афферентными стимулами, толчками деполяризующего тока, увеличивает способность клетки воспроизводить тетаническое антидромное раздражение.

Учитывая существование линейной зависимости между интенсивностью деполяризации мембраны мотонейрона и частотой его ответных разрядов (5, 7, 8, 39), можно заключить, что постепенная деполяризация, возникающая при раздражении надсегментарных структур, создает условия для градуального контроля над частотой импульсной активности мотонейронов, что обуславливает эффективную тоническую регуляцию их деятельности со стороны вышележащих образований.

Вещества с угнетающим типом действия уже в очень малых дозах устраняют эффекты надсегментарного возбуждения (11), в то время как стимуляторы нервной деятельности резко их усиливают (10, 11). Действие различных стимуляторов проявляется неодинаково. Так, коразол, почти не влияя на ответы мотонейронов на афферентное возбуждение, резко усиливает стимулирующее действие нисходящих образований, а после введения стрихнина ответы на афферентные и любые надсегментарные стимулы приобретают сходный характер (10, 12). Это относится в первую очередь к реакциям, вызываемым одиночными стимулами, так как в ходе ритмического раздражения повторные и в особенности последующие ответы значительно изменялись, причем способность к воспроизведению ритма стимуляции зависела от раздражаемого образования (рис. 3). Наилучшее воспроизведение наблюдается в случае афферентной стимуляции, в то время как ответы на корковые стимулы быстро исчезали, а реакции, вызываемые раздражением бульбарных структур, моста, мозжечка занимали промежуточное положение. Сходство ответов, возникающих при раздражении различных надсегментарных образований с реакциями на афферентные стимулы, заставляет предположить, что первые обусловлены конвергенцией нисходящих влияний на сегментарных промежуточных клетках. Различие в ответах на ритмическую стимуляцию в таком случае, вероятно, определяется числом синаптических переключений до конечного общего пути.

Так же как при афферентном раздражении (6), стрихнин в больших дозах может настолько увеличивать амплитуду и продолжительность ВПСП, вызванных надсегментарными стимулами, что развивается угнетение потенциалов действия по типу катодической депрессии (рис. 3). Увеличение постсинаптической деполяризации или изменение ритма



следования ВНСП может обусловить и торможение стрихнинного тетануса при надсегментарном возбуждении.

Торможение альфа-мотонейронов. Тормозящие воздействия с различных надсегментарных образований могут развиваться как на фоне гиперполяризации клеточной мембраны, так и без заметных изменений потенциала покоя. В первом случае гиперполяризация может рассматриваться как тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП). Такие потенциалы легче всего возникают в ответ на ритмическое раздражение надсегментарных структур, реже в ответ на одиночные стимулы. Тормозные реакции вызываются при стимуляции тех же отделов головного мозга, которые способны оказывать облегчающие воздействия, причем в значительной части случаев обнаруживаются реципрокные отношения между возбуждением и торможением экстензорных и флексорных мотонейронов, или клеток ипси- и контралатеральной стороны (25, 68). Тем не менее нередко наблюдаются смешанные эффекты даже по отношению к одному и тому же мотонейрону и отсутствие признаков реципрокной организации (12, 25, 60, 61).

ТПСП, создаваемые надсегментарными импульсами, могут достигать величины 10—15 мВ, однако чаще интенсивность постсинаптической гиперполяризации значительно меньше. ТПСП тормозят генерацию потенциалов действия, вызванных ортодромным, антидромным и прямым раздражением. Наиболее эффективно угнетается спонтанная ритмика мотонейронов (9, 12, 61).

Отдельные ТПСП, возникающие в ходе ритмического надсегментарного раздражения, обычно суммируются, создавая плавную, сплошную гиперполяризацию. Указанный эффект наблюдается при раздражении ретикулярной формации (12), коры головного мозга (25), мозжечка (9) и других структур. В опытах с длительной тетанизацией мозжечка было найдено, что возникавшая в клетке гиперполяризация часто не представляла собой сплошной непрерывный процесс, а как бы разбивалась на отдельные ТПСП, частота которых была намного ниже (5—10 в секунду), чем ритм мозжечковой стимуляции (300 в секунду). Подобный эффект был отмечен как в спонтанно активных, так и в молчащих мотонейронах (рис. 4) и может быть объяснен трансформацией проведения на путях к мотонейрону.

Торможение, возникающее под воздействием нисходящих импульсов, может сохраняться длительное время после прекращения стимуляции,

←

Рис. 3. Влияние стрихнина на надсегментарную активацию мотонейронов.

А — ответы мотонейрона на ритмическую стимуляцию заднего корешка (1), ретикулярного мелкоклеточного ядра (2), ретикулярного гигантского ядра (3), двигательного ядра блуждающего нерва (4), двигательной зоны коры (5). Частота раздражения около 50 в секунду; В — ответы мотонейрона на раздражение передней дольки мозжечка до (1) и после введения судорожной дозы стрихнина (2); В — влияние стимуляции передней дольки мозжечка на стрихнинный тетанус.

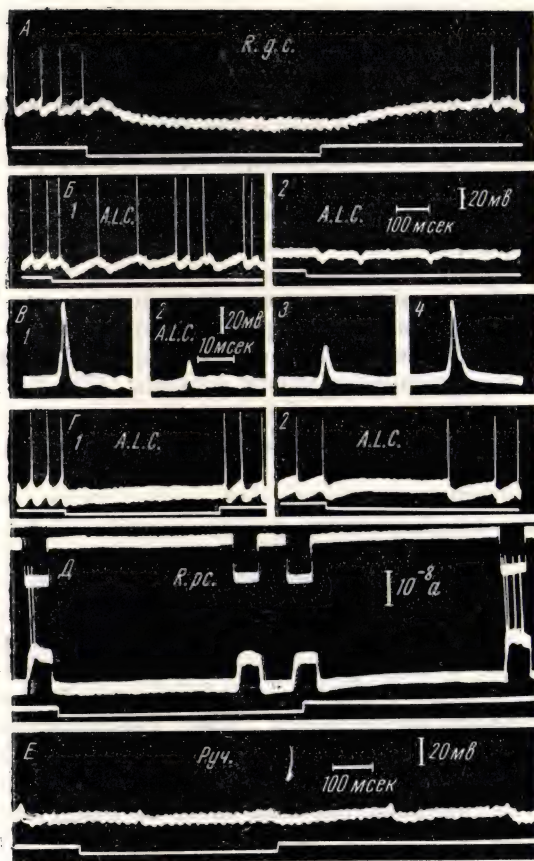


Рис. 4. Надсегментарное торможение мотонейронов.

А — торможение спонтанной активности при стимуляции ретикулярного гигантоклеточного ядра (*R.g.c.*); Б — торможение спонтанной активности при стимуляции мозжечка (1) и ТПСР, возникающие при стимуляции передней долики мозжечка с частотой 300 в секунду (2); В — антидромный ТД до (1), во время стимуляции передней долики мозжечка (2) и после прекращения стимуляции (3, 4); Г — торможение спонтанной активности мотонейрона при стимуляции передней долики мозжечка (1, 2); Д — торможение ответов мотонейрона на прямое раздражение при стимуляции ретикулярного мелкоклеточного ядра; Е — угнетение ВПСР мотонейрона, вызываемых афферентными стимулами при раздражении бульбарных пирамид.

что особенно характерно для эффектов, получаемых с бульбарных образований (62, 68). В случае торможения антидромных ответов в периоде восстановления в ряде случаев наблюдается градуальное увеличение амплитуды антидромного потенциала действия (стимуляция мозжечка) (рис. 4). Последнее обстоятельство указывает на неравномерность угнетения различных участков сомато-дендритической мембраны и позволяет предположить преимущественное расположение тормозных синапсов в области дендритов мотонейрона. Всекие данные в пользу такого предположения были получены в опытах с искусственным изменением поляризации мембраны во время развития ТПСР при стимуляции бульбарной ретикулярной формации (46), в которых выявилось, что гиперполяризационный потенциал не извращается под влиянием деполяризации нейрона.

В некоторых клетках наблюдается феномен «ускользания» из-под тормозящего воздействия, несмотря на непрекращающееся раздражение, или феномен «отдачи» после прекращения стимуляции.

В значительной части альфа-мотонейронов, в особенности при раздражении

ретикулярной формации среднего и продолговатого мозга (12, 44, 61), а также мозжечка (9, 61), наблюдается торможение активности без гиперполяризации. В случае наличия в мотонейроне фоновой активности отсутствие заметной гиперполяризации может быть связано с тем, что ТПСП не превышают уровень реполяризации после каждого спонтанного потенциала действия. При этом трансмембранная разность потенциалов нередко устанавливается на уровне, близком к критическому для генерации потенциалов действия (рис. 4).

В случае ортодромной активации нисходящее торможение, развивающееся без изменения потенциала покоя, обычно сопровождается уменьшением амплитуды ВПСП, что можно рассматривать как результат угнетения где-то на путях к исследуемой клетке: в промежуточных нейронах или пресинаптических окончаниях. Так, во время стимуляции сенсорной коры (13, 21, 22) и продолговатого мозга кошки (13, 21, 22), а также зрительных бугров и бульбарных образований лягушки (2) были обнаружены проявления пресинаптического торможения рефлекторных сегментарных реакций, в частности деполяризация внутримозговых афферентных волокон.

Однако отсутствие гиперполяризации при торможении ортодромных ответов может сочетаться также с сохранением нормальной амплитуды афферентных ВПСП (44, 61). Развитие торможения без гиперполяризации было выявлено также при прямом торможении мотонейронов толчками деполяризующего тока (68). Отсутствие гиперполяризации мембраны в последних случаях может объясняться смешанным эффектом надсегментарных воздействий, приводящих к возникновению одновременно ВПСП и ТПСП. Можно ожидать, что в клетке развивается алгебраическая сумма ТПСП и ВПСП, вследствие чего потенциал покоя не изменяется, однако повышение ионной проницаемости мембраны шунтирует генерирующую зону потенциала действия и затрудняет возникновение разрядов. Указанное предположение хорошо подтверждается наблюдениями Sasaki и Tanaka (61), обнаружившими гиперполяризационные ответы, неразличимые при нормальном уровне поляризации во время искусственной деполяризации мембраны электрическим током, а деполяризационные — при искусственной гиперполяризации (рис. 5), при торможении, вызываемом стимуляцией ядер мозжечка.

Наконец, отсутствие существенных изменений величины мембранного потенциала может быть связано с расположением активируемых синапсов преимущественно в области разветвлений дендритов, вследствие чего создаваемые там изменения, электротонически распространяясь на сому, резко ослабевают.

Уже давно многими авторами отмечалось, что торможение моторной активности, развивающееся при стимуляции двигательной коры, вестибулярных структур, ретикулярной формации, мозжечка, в отличие от сег-

ментарного торможения, резистентно к стрихнину (14, 15—20, 34, 51, 63, 64, 67). В особенности судорожная активность сегментов спинного мозга, вызванная инъекцией больших доз стрихнина, может эффективно тормозиться при стимуляции ретикулярной формации мозжечка, вестибулярного аппарата и проприоцепторов шеи. Поскольку было установлено, что стрихнин ослабляет сегментарное торможение вследствие угнетения ТПСП, было высказано предположение, что надсегментарное торможение

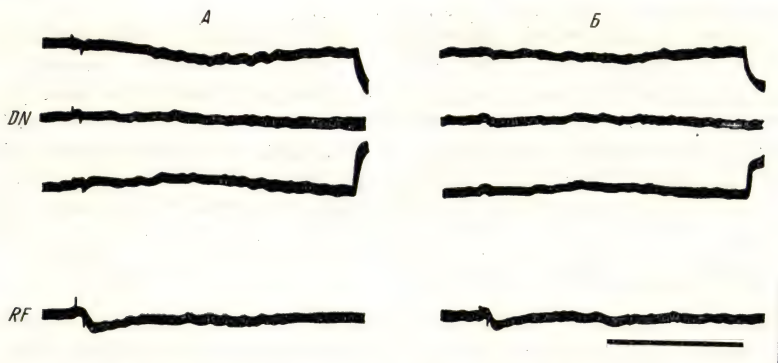


Рис. 5. Ответы мотонейрона на раздражение зубчатого ядра при разных уровнях поляризации мембраны (А, Б) (по Сасаки и Танака).

Средняя запись (DN) сделана при нормальной поляризации, верхняя — при деполяризации, нижняя — при гиперполяризации мембраны электрическим током. Стимуляция ретикулярной формации моста вызывает ТПСП (RF). Калибровка времени 100 мсек, напряжение 25 мВ.

осуществляется с помощью особых медиаторов, отличных от тормозного медиатора сегментарных путей (27). Однако большинство работ, в которых исследовалось влияние стрихнина на надсегментарное торможение, было выполнено в условиях, не позволяющих вскрыть клеточные механизмы регистрируемых тормозных реакций. В опытах с регистрацией ТПСП мотонейронов, возникающих в ответ на стимуляцию мозжечка (10, 26), ретикулярной формации, продолговатого мозга и коры (12), было установлено, что гиперполяризация уменьшается или извращается под влиянием стрихнина. Пример указанного влияния стрихнина при мозжечковом и афферентном торможении показан на рис. 6. Таким образом, эти данные исключают возможность участия особого медиатора в осуществлении нисходящего торможения.

Сравнительно незначительное ослабление надсегментарного постсинаптического торможения стрихнином совпадает с невыраженным влиянием последнего также на полисинаптическое торможение при стимуля-

ции афферентных путей. Поэтому резистентность надсегментарного раздражения к стрихнину может быть обусловлена полисинаптическим характером надсегментарного постсинаптического торможения, вследствие чего, несмотря на ослабление первичных тормозных процессов на мотонейронах, общее увеличение потока нисходящих импульсов компенсирует или даже увеличивает интенсивность торможения. Немалую роль здесь

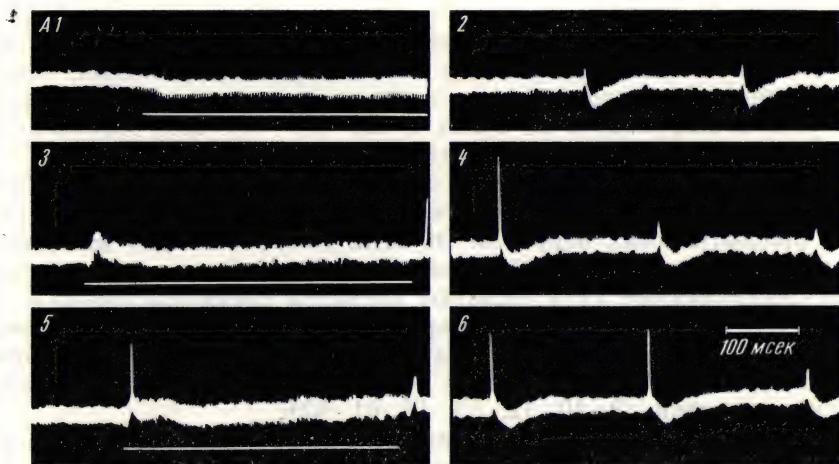


Рис. 6. Влияние стрихнина на нисходящее и сегментарное торможение мотонейрона.

Ответы на стимуляцию мозжечка (1), задних корешков (2), до введения стрихнина, через 30 секунд (3, 4) и 2 минуты (5, 6) после введения 0,1 мг/кг стрихнина.

может играть сила раздражающих стимулов. Как было показано П. Г. Костюком (1), и в случае афферентного раздражения увеличение силы стимуляции восстанавливает тормозные реакции, ослабленные стрихнином. Кроме того, резкое увеличение полисинаптических ВПСП может привести к избыточной деполяризации и к развитию торможения по типу катодической депрессии (см. рис. 3).

Наконец, своеобразное влияние стрихнина на нисходящие тормозные эффекты может быть связано с пресинаптическим характером последних. Исследования влияния стрихнина на сегментарное пресинаптическое торможение показали, что последнее стрихнином не ослабляется (28) или даже усиливается (29). Учитывая данные об участии пресинаптического механизма в осуществлении тормозных влияний с сенсомоторной коры и продолговатого мозга, Eccles, Schmidt и Willis (29) высказали предпо-

ложение, что резистентность надсегментарного торможения к стрихнину целиком объясняется пресинаптическим характером последнего.

Данные, полученные с помощью внутриклеточного отведения потенциалов мотонейронов во время раздражения различных надсегментарных образований, в том числе коры и продолговатого мозга (12, 25, 62), убедительно показывают, что в действительности постсинаптическое торможение играет важную роль в осуществлении влияний со всех изученных надсегментарных структур и что своеобразное действие стрихнина на надсегментарное торможение обусловлено не преобладанием только пресинаптического механизма, а всеми остальными особенностями, определяющими нисходящие воздействия, в том числе их полисинаптическим характером, конвергенцией на одних и тех же клетках, возможностью развития избыточной деполяризации.

Воздействие на промежуточные нейроны. Подавляющая часть нисходящих воздействий реализуется при участии сегментарных промежуточных нейронов. Об этом свидетельствуют как данные морфологических исследований, показывающие, что кортикоспинальные и ретикулоспинальные пути образуют контакты преимущественно с промежуточными клетками задних и передних рогов, а также собственного ядра спинного мозга (47, 56, 57), так и результаты электрофизиологических наблюдений, устанавливающие полисинаптический характер надсегментарных реакций (9, 10, 12, 35, 47, 61, 62).

Промежуточные нейроны принимают участие в осуществлении нисходящих влияний как на мотонейроны (9, 10, 30, 48, 49), так и на афферентную часть рефлекторной дуги (45, 48, 50). Сегментарные промежуточные нейроны находятся под постоянным тоническим супраспинальным контролем (30).

Данные, полученные с помощью регистрации активности одиночных промежуточных нейронов при стимуляции коры головного мозга, ядер таламуса мозжечка, моста и продолговатого мозга (9, 12, 48, 61, 62, 68), показывают, что все названные образования, независимо от того, оказывают ли они облегчающее или тормозящее воздействие на деятельность мотонейронов, преимущественно возбуждают вставочные клетки. Так, в случае раздражения передней дольки мозжечка (9) только в 6 из 36 исследованных внутриклеточно промежуточных нейронов наблюдалось угнетение активности, в то время как остальные 30 обнаруживали облегчающий эффект. Аналогичным образом при раздражении структур продолговатого мозга в 32 вставочных клетках наблюдалось облегчение и только в 5 — торможение (12). Это обстоятельство подчеркивает, что как облегчающие, так и тормозные нисходящие влияния осуществляются благодаря активации сегментарных промежуточных нейронов и хорошо совпадают с данными, показывающими, что стимуляция волокон кортикоспинального тракта увеличивает реципрокное торможение (49), вызывае-

мое I а импульсами вследствие облегчения вставочных нейронов тормозного пути.

При раздражении ретикулярной формации было обнаружено, что активация некоторых промежуточных нейронов передних рогов предшествует на время, равное примерно всего одной синаптической задержке, началу развития ТПСП в соседних мотонейронах (62). Наконец, различные надсегментарные образования (мозговой ствол, мозжечок) ока-

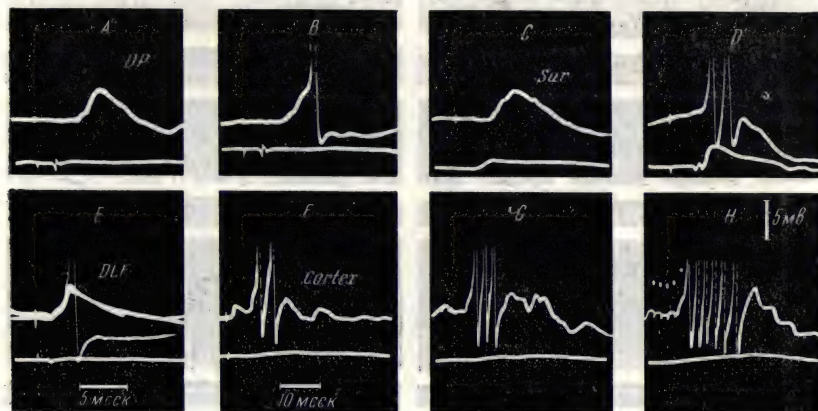


Рис. 7. Ответы вставочного нейрона дорсального рога на одиночные стимулы, приложенные к малоберцовому нерву (A и B), икроножному нерву (C и D), дорсо-латеральному канатику (E) и ритмическое раздражение моторной коры возрастающим количеством стимулов (F, G, H) (по Лյондберг и Ворхоф, 48).

зывают отчетливые облегчающие влияния на клетки Рэншоу (40). Таким образом, в случае внутриклеточного отведения от промежуточного нейрона возбуждение последнего нисходящими импульсами еще не свидетельствует о характере конечного эффекта, который может быть как облегчающим, так и тормозным по отношению к двигательным клеткам.

Нисходящее возбуждение промежуточных нейронов проявляется в развитии ВПСП, который по достижении критического уровня вызывает одиночные или групповые разряды. Даже в тех случаях, когда латентное время возникновения ВПСП свидетельствует о моносинаптическом характере передачи с нисходящих волокон на промежуточную клетку, ВПСП имеет значительную продолжительность (рис. 7). Последнее обстоятельство может быть связано с ритмической импульсацией волокон нисходящих трактов в ответ на одиночные надсегментарные раздражения (62).



Рис. 8. Влияние стимуляции мозжечка на активность вставочных нейронов.

А и В — на каждом кадре ответы разных клеток; В и Г — на всех кадрах ответы одной клетки.

Активирующее воздействие нисходящих импульсов на промежуточные нейроны зависит от фоновой ритмики клетки и частоты раздражения. В зависимости от указанных обстоятельств наблюдается учащение уже имеющейся импульсной активности, перегруппировка разрядов, замена спонтанного ритма вызванной активностью (рис. 8). Так же как и при активации мотонейронов, ритмическое раздражение супраспинальных образований обычно более эффективно, чем одиночные стимулы.

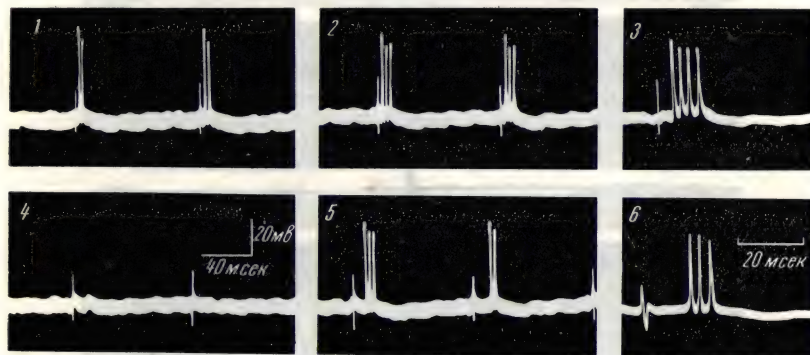


Рис. 9. Ответы вставочного нейрона на стимуляцию заднего корешка (1) и на раздражение мозжечка (4) до введения стрихнина и через 40 секунд после введения 0,08 мг/кг стрихнина (2, 3 и 5, 6 соответственно).

Промежуточные нейроны, отвечающие на стимуляцию надсегментарных образований, как правило, возбуждаются также при раздражении задних корешков или афферентных нервов. Вследствие конвергенции нисходящих и афферентных влияний на одних и тех же вставочных клетках можно думать, что последние представляют общий конечный путь к мотонейронам или нейронам сенсорного аппарата.

Надсегментарные воздействия на промежуточные нейроны эффективно усиливаются стимуляторами нервной деятельности: коразолом, кофеином, стрихнином (10, 11). Последнее из названных средств, так же как и в случае двигательных клеток, приводит к появлению сходных ответов на надсегментарные и афферентные импульсы (рис. 9). Под влиянием стрихнина наряду с облегчением ответов на раздражение структур продолговатого мозга наблюдалось угнетение ответов на прямое раздражение во время нисходящей активации (рис. 10), что может быть обусловлено интерференцией возбуждающих влияний.

Воздействие на гамма-мотонейроны. Воздействие на активность альфа-мотонейронов со стороны надсегментарных образований

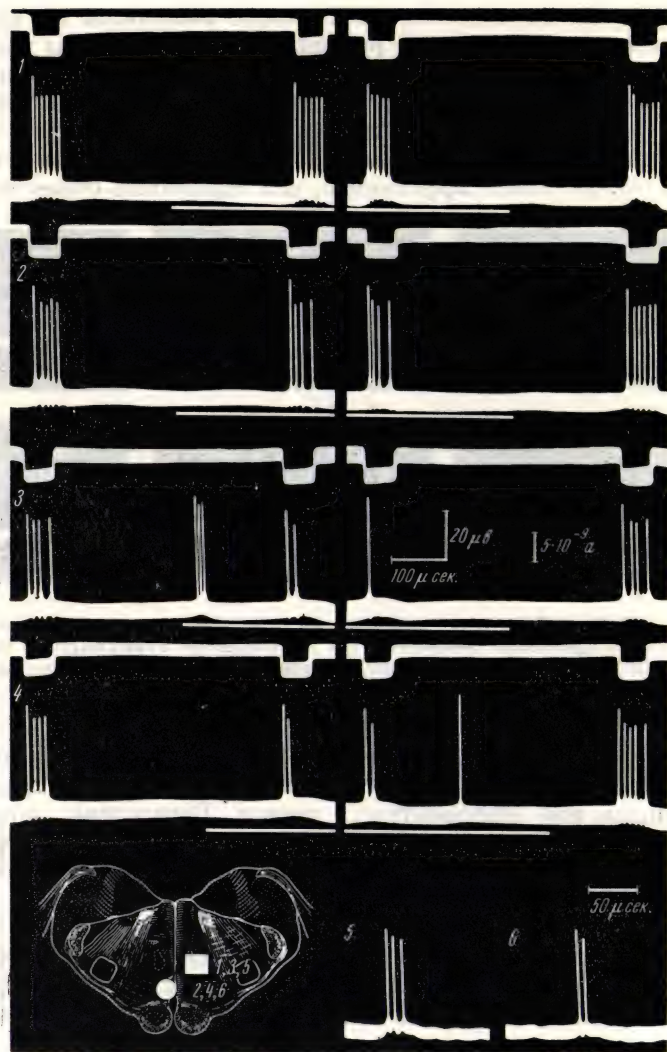


Рис. 10. Влияние стрихнина на эффекты надсегментарной активации промежуточного нейрона. Ответы клетки на прямое раздражение и стимуляцию ретикулярного гигантоклеточного ядра (1, 3, 5) и ретикулярного парамедиального ядра (2, 4, 6). 1, 2—до введения; 3—6 после введения 0,1 мг/кг стрихнина.

в значительной степени зависит также от влияния нисходящих импульсов на систему гамма-мотонейронов. В работе Granit и Kaada (38) было показано, что имеется тесная корреляция между активностью альфа-гамма-систем при активации различных отделов головного мозга, в отношении которых известно, что они участвуют в регуляции моторной деятельности. В то же время у животных, находящихся под диаловым и хлоралозовым наркозом, часто удается избирательно возбуждать или тормозить гамма-мотонейроны.

В пределах мозгового ствола структуры, ответственные за регуляцию гамма-активности, не имеют строгой локализации (31, 36, 37). По мнению Granit (36), контроль за гамма-системой может осуществлять ретикулярная формация в разных отделах центральной нервной системы от промежуточного до спинного мозга. Значительная часть супраспинальных нейронов, контролирующих гамма-клетки, сосредоточена также в двигательной коре больших полушарий и в коре передней дольки мозжечка (36). Воздействия на гамма-мотонейроны наблюдаются также при раздражении ядер мозжечка (*n. gastigius* и *n. interpositus*) и внеядерной области. Мозжечковые влияния на гамма-мотонейроны носят преимущественно возбуждающий характер. Интересно, что примерно в 50% случаев регистрировались дивергирующие реакции одновременно регистрируемой альфа- и гамма-активности. Часто наблюдалась комбинация гамма-облегчение + альфа-торможение, в то время как комбинации альфа-облегчение + гамма-торможение полностью отсутствовала (43).

Функциональные и морфологические корреляции. Анализ данных микрофизиологического исследования надсегментарных влияний на клетки спинного мозга показывает, что синаптические механизмы возбуждения и торможения спинальных нейронов нисходящими импульсами аналогичны синаптическим механизмам сегментарных рефлекторных реакций. Облегчающие эффекты возникают в результате появления ВПСР в постсинаптической мембране нейрона, в то время как торможение может иметь постсинаптическую или пресинаптическую природу.

При рассмотрении особенностей надсегментарных воздействий необходимо учитывать эволюцию процесса цефализации нервной системы и организацию нисходящих путей, обеспечивающих проведение импульсов из разных отделов головного мозга на спинальные клетки. Спинной мозг получил уже значительное развитие, когда на его оральной части стал складываться задний мозг и по мере развития заднего, среднего и переднего мозга между этими отделами и спинным мозгом складывались определенные функциональные и структурные связи (3). По всей вероятности, устанавливающиеся контакты имели сначала неспецифический, диффузный характер и осуществлялись при участии ретикулярной системы головного мозга и промежуточных сегментарных нейронов, а после к ним

присоединялись более специализированные и прямые пути, устанавливающие непосредственные связи с мотонейронами передних рогов (рис. 11). Такими путями являются вестибуло-спинальный (задний мозг) и рубро-спинальный (средний мозг) тракты. Пирамидный тракт, развившийся из переднего мозга, только у приматов начинает образовывать моносинапти-

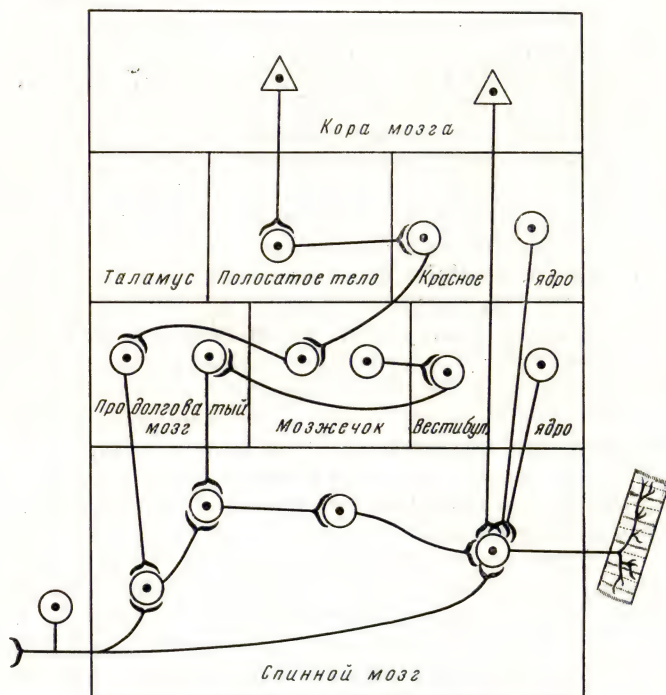


Рис. 11. Упрощенная схема путей, обеспечивающих супраспинальный контроль.

ческие контакты с мотонейронами, в то время как у других представителей позвоночных, в том числе и у кошек, волокна пирамидного тракта контактируют только с промежуточными нейронами преимущественно задних рогов и собственного ядра спинного мозга (47, 56).

Как морфологические, так и электрофизиологические наблюдения показывают, что полисинаптические нисходящие пути, оканчивающиеся на промежуточных сегментарных нейронах, имеют значительно большее

значение в регуляции спинальной активности, чем моносинаптические контакты на мотонейронах. И даже те образования, которые посылают к двигательным клеткам моносинаптические пути, одновременно дают многочисленные коллатерали к ретикулярным образованиям и через них к ретикулоспинальным путям (32, 33, 54, 57). Таким образом, основная масса супраспинальных влияний на мотонейронах осуществляется через полисинаптические пути, многочисленные синаптические переключения которых расположены на уровне как головного, так и спинного мозга, в то время как моносинаптические связи играют значительно более ограниченную роль. Пути, оканчивающиеся на промежуточных клетках спинного мозга, активируют двигательные нейроны, вероятно, прежде всего через синапсы, расположенные в области дендритов. Это обстоятельство в сочетании с ритмическим характером нисходящей импульсации создает чрезвычайно благоприятные условия для тонического градуального влияния на деятельность мотонейронов. Плавная и постепенная деполяризация, распространяющаяся с дендритов на сому, позволяет эффективно изменять частоту ритмики клетки или ее способность отвечать на афферентное раздражение, так как существует линейная зависимость между частотой разрядов и интенсивностью деполяризации двигательных нейронов (5, 7, 8, 39) и промежуточных клеток (7, 8).

Активация преимущественно дендритов, а не сомы мотонейронов, вероятно, способствует тому, что шунтирующий эффект, связанный с повышением проницаемости мембраны под действием медиатора, не сказывается существенно на участках мембраны, ответственных за генерацию потенциалов действия и, таким образом, зона генерации потенциалов действия будет находиться главным образом под электротоническим влиянием, что создает наиболее прямую зависимость между интенсивностью синаптической деполяризации (или гиперполяризации) и частотой ритмики клетки. Весьма убедительные данные в пользу преимущественно электротонического характера действия нисходящих влияний на сому клетки были получены в опытах с искусственным изменением потенциала покоя мотонейронов. Приведенные эксперименты показали, что при раздражении бульбарной ретикулярной формации развитие ТПСР может не сопровождаться изменением проводимости соматической мембраны, а гиперполяризация, соответствующая ТПСР, вызванному нисходящими импульсами, в отличие от ТПСР при афферентном раздражении, не извращается во время искусственной деполяризации мембраны (46).

Таким образом, несмотря на принципиальную общность клеточных механизмов, ответственных за сегментарные и надсегментарные процессы синаптического возбуждения и торможения спинальных нейронов, супраспинальные воздействия имеют определенные особенности, объясняющие физиологическую и фармакологическую специфику супраспинального контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костюк П. Г. Труды Киевского государственного университета, 1954, 8, 125—139.
2. Костюк П. Г., Тимченко В. Б. Физиологический журнал СССР, 1963, 49, 1369—1377.
3. Сепп Е. К. История развития нервной системы позвоночных. М., 1959.
4. Сеченов И. М. О механизмах в головном мозгу лягушки, угнетающих рефлекс спинного мозга. 1863. Избранные труды ВИЭМ. М., 1935, стр. 117.
5. Шаповалов А. И. Физиологический журнал СССР, 1962а, 48, 907—915.
6. Шаповалов А. И. АН СССР, 1962б, 145, 1424—1427.
7. Шаповалов А. И. Микрофизиологическое исследование действия нейротропных средств на передачу возбуждения в синаптических структурах. Дисс. докт. Л., 1963.
8. Шаповалов А. И. Физиологический журнал СССР, 1964, 50, 4.
9. Шаповалов А. И., Арушанян Э. Б. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963а, 11, 3—10.
10. Шаповалов А. И., Арушанян Э. Б. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963б, 12, 3—10.
11. Шаповалов А. И., Арушанян Э. Б. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1964, 2, 73—77.
12. Шаповалов А. И., Арушанян Э. Б. Физиологический журнал СССР, 1965, 51, 670—680.
13. Andersen P., Eccles J. C., Sears T. A. Nature, 1962, 199, 740—741.
14. Bremer F. Arch. int. Physiol., 1922, 19, 189—226.
15. Bremer F. Arch. int. Physiol., 1925, 25, 131—132.
16. Bremer F. Arch. int. Physiol., 1941а, 51, 51—84.
17. Bremer F. Arch. int. Physiol., 1941б, 51, 211—260.
18. Bremer F. Arch. int. Pharmacodyn., 1944, 69, 249—264.
19. Bremer F. The spinal cord. A Ciba Found. Symp., 1953.
20. Bremer F., Bonnet. Arch. int. Physiol., 1947, 52, 153—194.
21. Carpenter D., Lundberg A., Norsell U. Experientia, 1962, 18, 337—338.
22. Carpenter D., Engberg J., Lundberg A. Experientia, 1962, 18, 450—451.
23. Chambers W. W., Liu C. C. J. Comp. Neurol., 1957, 108, 23—55.
24. Corazza R., Radiga E., Parmeggiani P. L. Bull. Soc. ital. biol. specim., 1962, 38, 897.
25. Corazza R., Fadiga E., Parmeggiani P. L. Arch. ital. Biol., 1963, 101, 337—364.
26. Curtis D. R. J. Physiol., 1959, 145, 175—189.
27. Eccles J. C. The physiology of nerve cells. Baltimore, 1957.
28. Eccles J. C. Proc. 1st Intern. Pharm. Meeting, 1962.
29. Eccles J. C., Schmidt R., Willis J. Physiol., 1963, 168, 500—530.
30. Eccles R. M., Lundberg A. J. Physiol., 1957, 147, 565—584.
31. Eldred E., Granit R., Merton P. J. Physiol., 1953, 122, 498—523.
32. French J. D. Hdb. Physiol. S. I., Neurophysiol., 1960, 1281.
33. Gernandt B. E., Katenki V., Livingston R. B. J. Neurophysiol., 1957, 20, 457—469.
34. Gernandt B. E., Terzuolo C. A. Am. J. Physiol., 1955, 183, 1—8.
35. Gernandt B. E., Thulin C. A. J. Neurophysiol., 1955, 18, 113—129.
36. Granit R. Releptors and sensory perception. New Haven, 1956.
37. Granit R., Holmgren B. Acta physiol. scand., 1955, 35, 93—108.

38. Granit R., Kaada B. R. *Acta physiol. scand.*, 1952, 27, 130—160.
39. Granit R., Kernell D., Shortess G. K. *J. Physiol.*, 1963, 168, 911—926.
40. Haase J., van der Meulen P. J. *Neurophysiol.*, 1961, 24, 510—520.
41. Hagbarth K. E. *J. Neurophysiol.*, 1959, 22, 321—338.
42. Hagbarth K. E., Kerr D. I. B. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 295—307.
43. Henatsch H. D. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1963, 278, 80—81.
44. Koizumi K., Ushiyama J., Brooks C. Mc. *Jap. J. Physiol.*, 1959, 9, 282—303.
45. Lindblom H. F., Ottoson J. O. *Acta physiol. scand.*, 1957, 38, 309—318.
46. Llinas R., Terzuolo C. A., Thomas K. XXII Intern. Congr. Physiol. Sci. Leiden, 1962, p. 934.
47. Lloyd D. P. C. *J. Neurophysiol.*, 1941, 4, 525—546.
48. Lundberg A., Norsell U., Voorhoeve P. S. *Acta physiol. scand.*, 1962, 56, 220—229.
49. Lundberg A., Voorhoeve P. S. *Experientia*, 1961, 1—5.
50. Magni F., Oscarsson O. *Arch. ital. biol.*, 1961, 99, 369—396.
51. Magnus R., Wolf C. T. D. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1913, 149, 447—461.
52. Magoun H. W. *Science*, 1944, 100, 549—550.
53. Magoun H. W. *Physiol. Rev.*, 1950, 30, 453—474.
54. Magoun H. W., Rhines R. J. *Neurophysiol.*, 1946, 9, 165—171.
55. Niemer W. T., Magoun H. W. *J. Comp. Neurol.*, 1947, 87, 367—379.
56. Nyberg-Hansen R., Brodal A. *J. Comp. Neurol.*, 1963, 120, 369—397.
57. Patton H., Amassian V. E. *Hdb. Physiol. S. I. Neurophysiol.*, 1960, v. 2, 837.
58. Preston J. B., Whitlock D. G. *J. Neurophysiol.*, 1961, 23, 159—170.
59. Sasaki K., Namikawa A., Hashiramoto S. *Jap. J. Physiol.*, 1960, 10, 303—316.
60. Sasaki K., Namikawa A., Matsunaga M. *Jap. J. Physiol.*, 1960, 10, 403—413.
61. Sasaki K., Tanaka T. *Jap. J. Physiol.*, 1963, 13, 64—83.
62. Sasaki K., Tanaka T., Mori K. *Jap. J. Physiol.*, 1962, 12, 45—62.
63. Segundo J., Migliaro E., Roig J. J. *Neurophysiol.*, 1958, 21, 397—402.
64. Scherrington C. *The integrative action of nervous system*. 1905.
65. Terzuolo C. A. *Arch. ital. Physiol.*, 1959, 97, 316—339.
66. Terzuolo C. A. *Inhibition in the CNS and GABA*. Oxford, 1960, p. 40—47.
67. Terzuolo C. A., Gernandt B. E. *Amer. J. Physiol.*, 1956, 186, 263—271.
68. Ushiyama J., Koizumi K., Brooks C. Mc. *Amer. J. Physiol.*, 1960, 198, 393—398.

МЕДЛЕННЫЕ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ КОРЫ И НЕЙРОГЛИЯ

А. И. РОЙТБАК

Институт физиологии

АН Груз. ССР (Тбилиси)



Использование усилителей постоянного тока позволило установить, что когда в данный пункт коры больших полушарий приходит залп импульсов, то после начально вызванного потенциала на поверхности ее развивается медленный отрицательный потенциал (МОП), длительность которого измеряется сотнями миллисекунд. МОП зарегистрирован после «первичного ответа» (ПО) зрительной коры (38, 8, 57, 19), после ПО соматосенсорной коры (15), а также после вызванных потенциалов на таламическое и транскаллозальное раздражения (32). Эта электрическая реакция, очевидно, подобна МОП, возникающему после дендритного потенциала (ДП) в ответ на прямое раздражение поверхности коры (24, 38, 13). Постоянные отрицательные отклонения, регистрируемые при ритмических раздражениях поверхности коры (22, 4,

38, 37, 13), специфических и неспецифических таламических ядер (38, 50), симметричного пункта другого полушария (50) являются результатом суммации МОП; они возникают также в слуховой коре при действии тонов (41).

МОП мало изучены и природа их остается невыясненной. МОП, возможно, имеют общее происхождение со «спонтанными» медленными (дельта-волны ЭЭГ) и сверхмедленными (1) колебаниями потенциала. МОП, несомненно, связаны с процессом торможения в коре (10, 49, 13, 63), они могут иметь отношение к проблеме памяти (33, 2) и, как будет показано, к проблеме боли.

В настоящее время имеются лишь предположения о происхождении МОП, возникающего при прямом электрическом раздражении поверхности коры. Чанг (24), который первый столкнулся с этим феноменом, считает, что он выражает возбуждение внутрикорковых нейронов в противоположность начальному кратковременному отрицательному потенциалу, выражающему возбуждение дендритов. Гольдлинг и О'Лири (38) считают МОП следствием деполяризации вершечных дендритов, происходящей при возбуждении отдельной системы синапсов, которая отличается по своим свойствам от синаптической системы, обуславливающей ДП. Наконец, предложена гипотеза, согласно которой МОП не является прямым постсинаптическим процессом, а отражает деполяризацию вершечных дендритов, возникающую вследствие активации окружающей их глии (Ройтбак, 13). В данной статье будет приведен ряд новых фактов, характеризующих МОП, и некоторые добавочные аргументы в пользу этой гипотезы.

Методика. Объект и операция. Опыты произведены на взрослых кошках при нембуталовом наркозе (75—130 мг на 1 кг подкожно), укрепленных в стереотаксическом приборе, который заземлялся. Кора больших полушарий обнажалась, температура ее контролировалась и обычно была к концу опытов 29—32°. **Электроды.** Для отведения потенциалов поверхности коры служили пуговчатые серебряные электроды диаметром 0,5 мм; для послойного отведения медленных потенциалов служили серебряные электроды в стеклянной изоляции диаметром 100 м. Все электроды хлорировались перед опытом. Для раздражения коры служил тройной электрод, состоящий из сцементированных в треугольник серебряных проволок диаметром 100 м; стороны треугольника составляли 50—100 м; эти электроды также хлорировались. Для электрического раздражения кожи на расстоянии 0,5—1 см один от другого приклеивались пластинчатые электроды, покрытые электропроводящей пастой (11). **Раздражение.** При раздражении коры два электрода соединялись с одним полюсом стимулятора и потенциал на них регулировался двумя потенциометрами; третий электрод соединялся с другим полюсом (47). Раздражение производилось прямоугольными импульсами от стимулятора

с радиочастотным выходом с выходным сопротивлением 400 ом, с выходом для синхронизации развертки. Отведение. Первый отводящий электрод («активный») устанавливался вблизи от раздражающего электрода, второй — на коре на расстоянии 10 мм и более или на отсепарованной височной мышце. В опытах с регистрацией вызванных потенциалов на кожное раздражение «активный» электрод устанавливался в соответствующем пункте соматосенсорной проекционной области I или II. Усиление и регистрация. Регистрация корковых потенциалов производилась посредством катодного осциллографа ЭНО-1, при этом они предварительно усиливались усилителем постоянного тока УИПП-2 с максимальным коэффициентом усиления 50 000, с симметричным входом, с входным сопротивлением 1 мегом, или посредством катодного осциллографа фирмы Коссор, предварительно они усиливались при этом приданным усилителем или усилителем УИПП-2. В ряде опытов для регистрации служил шлейфный осциллограф Н-102 с усилителем УИПП-2. При использовании катодных осциллографов регистрация производилась в режиме ждущей развертки при больших и малых скоростях. В опытах с поляризацией коры поляризующий $\text{Ag}-\text{AgCl}$ электрод устанавливался около «активного» отводящего. Так как использовался усилитель постоянного тока, необходимо было компенсировать электроток, компенсация производилась после предварительного усилителя; автоматически включалась поляризация, через 2 секунды от ее начала — раздражающий стимул. Нейрофармакологические вещества прикладывались локально под отводящий «активный» электрод. Для этого ватный шарик пропитывался раствором данного вещества, нагретым до температуры поверхности коры; растворы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и морфина готовились на буфере Tris (pH 7,4; изотонические растворы).

Иллюстрации взяты главным образом из записей опытов 1964 г., произведенных на 20 препаратах; некоторые взяты из записей 1963 г.

Результаты опытов. Сначала будут описаны результаты, полученные в опытах с прямым раздражением коры, затем в опытах с периферическим раздражением.

Характеристика МОП. В ходе данного исследования были полностью подтверждены ранее опубликованные факты, характеризующие МОП (13); так, на рис. 1, 1 показана типичная запись электрической реакции коры на один стимул значительной интенсивности; после ДП следует положительное отклонение, затем развивается МОП; он достигает вершины за 150 мсек и затем затухает по экспоненте (рис. 1, 2); его полная длительность может быть измерена при очень медленной скорости развертки (рис. 1, 4) и равняется 3 секундам (при такой скорости развертки ДП сливается с МОП); МОП достигает амплитуды 2 мв. Но чаще МОП на один стимул достигает вершины значительно быстрее — за

50—90 мсек — продолжительность его меньше—0,51 секунда, как это видно на рис. 2 и 3. Скрытый период МОП равен 15—20 мсек (рис. 1, 1 и 10); его точно можно было определить после приложения ГАМК под отводящий электрод: в ходе отравления наступал момент, когда ДП устранился, не успев еще «извиться», МОП же устойчив по отношению к ГАМК (см. ниже); в таких записях скрытый период МОП равнялся 15 мсек (16). Порог вызова МОП обычно в 10 раз выше порога вызова ДП (рис. 1, 10). При усилении раздражения МОП усиливается до определенного предела (рис. 1, 6—9). При снижении температуры коры до 24° амплитуда МОП и его продолжительность увеличиваются (рис. 1, 4), но в данном исследовании не ставились опыты с локальным охлаждением коры.

Распределение МОП по поверхности коры. МОП резко декрементирует при увеличении расстояния между раздражаемым и отводимым пунктом и обычно не регистрируется на расстоянии 3 мм. На рис. 2, 7 приведена электрическая реакция, регистрировавшаяся на расстоянии 0,5 мм от раздражаемого пункта: после ДП и положительного потенциала, наступившего за ним, развился МОП; амплитуда ДП—около 0,4 мв, амплитуда МОП—около 1,5 мв при продолжительности около 800 мсек. На расстоянии 3 мм не регистрировалось никаких

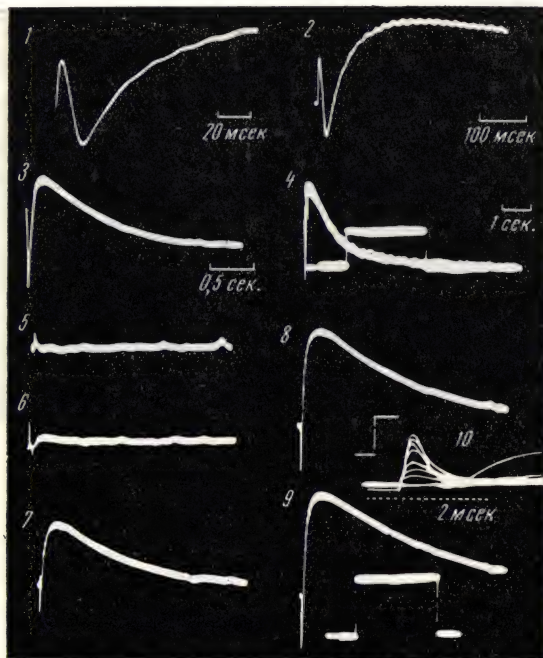


Рис. 1. Характеристика медленных отрицательных потенциалов. Глубокий нембуталовый наркоз (100 мг на 1 кг), электроды на супрасильвевой извилине.

1—4 — электрическая реакция коры (ДП и МОП) в ответ на стимул интенсивностью 30 в (0,05 мсек) при разных скоростях развертки; расстояние между раздражаемым пунктом и «активным» отводящим электродом 1 мм; температура коры 24°. 5—9 — увеличение амплитуды МОП при усилении раздражения; другой препарат, такое же расположение электродов; 5 — интенсивность стимула 5 в (0,05 мсек), возник только ДП; 6 — 10 в после ДП возник МОП; 7 — 20 в; 8 — 30 в; 9 — 50 в; 10 — другой препарат, расстояние между раздражающим и отводящим электродом 0,5 мм; на одном кадре наложены ответы на 10 стимулов (0,05 мсек) возрастающей интенсивности: 0,5—1—2 (порог вызова ДП) — 3—4—5—10—20 (порог вызова МОП) — 30 в. Длина кадра в записях 5—9—2,5 секунды. Калибровка всюду 1 мв.

следов этой сильной и длительной электрической реакции (рис. 2, 8), а ДП регистрировался в чистом виде — не осложненный ни МОП, ни положительным потенциалом, причем амплитуда его незначительно уменьшилась. Итак, МОП — более локальная электрическая реакция коры, чем ДП (13).

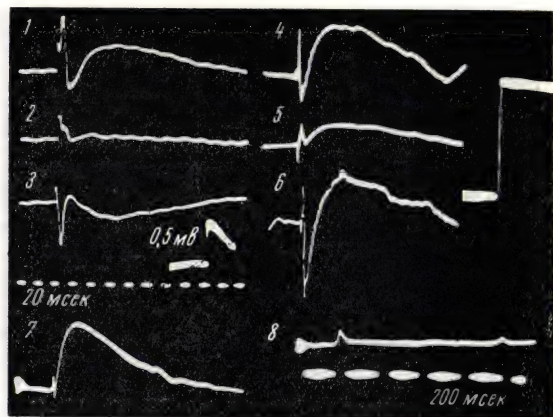


Рис. 2.

1—3 — МОП при отведении от разных уровней толщи коры; раздражающие электроды и отводящий изолированный электрод на латеральной извилине; усилитель переменного тока с большой постоянной времени; нембутал 90 мг на 1 кг; интенсивность стимула 50 в (0,2 мсек). 1 — на поверхности коры; 2 — в глубине 500 μ ; 3 — в глубине 1500 μ . 4—6 — влияние поляризации коры на МОП; другой препарат, 100 мг на 1 кг, супрасильвиева извилины; между раздражающим и отводящим электродом — 1 мм, между отводящим и поляризующим — 0,5 мм; 4 — ответ на стимул 50 в (0,2 мсек) без поляризации; 5 — на фоне катодной поляризации — 49 μ А; 6 — на фоне анодной поляризации — 45 μ А. 7—8 — МОП при отведении на разных расстояниях от пункта раздражения; другой препарат, 120 мг/кг, супрасильвиева извилины; 7 — отводящий электрод отстоит на 0,5 мм от раздражаемого пункта; 8 — на 3 мм; интенсивность стимула в обоих случаях 10 в (0,2 мсек).

поляризующего тока, то на фоне поляризации ослабевал и ДП и МОП. При последовательном усилении тока от 10 до 40 μ А ДП и МОП ослабевали в равной мере, при дальнейшем усилении тока МОП начинал ослабевать в большей мере, чем ДП (рис. 2, 5); ослабевал и устранился также положительный потенциал после ДП. Когда около отводящего электрода

Распределение МОП в толще коры. При погружении отводящего электрода в кору МОП постепенно ослабевает и на глубине 500—600 μ может исчезнуть (рис. 2, 2); при дальнейшем погружении в кору на его месте начинает регистрироваться положительный потенциал, достигающий максимальной амплитуды на уровне 1500 μ (рис. 2, 3); на глубине 2500 μ он исчезает. Таким образом, МОП регистрируется на поверхности коры и в верхних ее слоях. В приведенном случае МОП меняет знак примерно на том же уровне, что и ДП, но «извращение» МОП может произойти на более высоком уровне, чем «извращение» ДП, или, наоборот, как это было в опытах О'Лири и Гольдринга (38).

Действие поляризации коры на МОП¹. Когда на расстоянии 0,5 мм от «активного» отводящего электрода находился катод

¹ Эти опыты произведены совместно с инженерами А. Бобровым и К. Моисеенко.

находился анод, то при токах до $50 \mu\text{A}$ ДП и МОП или не изменялись, или незначительно увеличивались, но положительный потенциал после ДП резко увеличивался, а также становилось выраженным кратковременное положительное отклонение перед ДП (рис. 2, 6).

Эффект парных стимулов. В опытах, записи которых приведены на рис. 3 слева, через одни и те же электроды наносилось два стимула с разными интервалами, и ответные потенциалы регистрировались вблизи от раздражаемого пункта. Как видно, МОП на второй стимул не возникает при интервале 200 мсек (рис. 3, 2) и резко ослаблен при интервалах до 1,5 секунды, причем степень ослабления тем больше, чем меньше интервал (рис. 3, 3—6). Сходные результаты получались при парных раздражениях, когда они наносились на два пункта коры, а отведение происходило между этими пунктами при условии, что раздражение каждого вызывало в пункте отведения МОП. Итак, при нанесении второго стимула во время наличного МОП ответ на него ослаблен, степень ослабления коррелирует с уровнем МОП в данный момент. Но и после затухания МОП ответ на второй стимул еще долгое время, измеряемое десятками секунд, оставался ослабленным. На рис. 3, 9 МОП на второй стимул значительно ослаблен при интервале в 5 сек.; некоторое ослабление наблюдается при интервале в 30 сек. (рис. 3, 8). Интервал в 1 минуту обычно бывал достаточным для полного восстановления МОП на один стимул. Поэтому промежутки между опытами в такого рода исследованиях должны быть не менее 1 минуты.

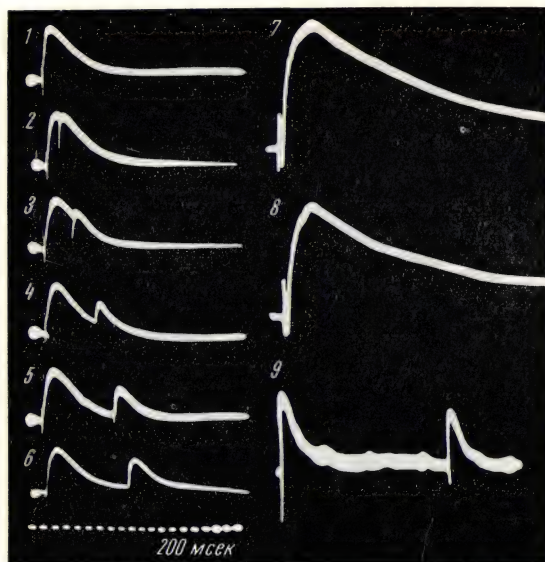


Рис. 3. МОП при парных стимулах.

1—6 — электроды на супрасильвиевой извилине, расстояние между раздражающими и «активным» отводящим электродами 0,75 мм; 1 — один стимул, интенсивность 10 в (0,5 мсек); 2 — два стимула, интервал 0,2 секунды; 3 — 0,5 секунды; 4 — 0,9 секунды; 5 — 1,3 секунды; 6 — 1,5 секунды; 7—8 — другой препарат, супрасильвиева извилина, расстояние между отводящим и раздражающим электродом 1 мм; 7 — ответ на первый стимул (50 в, 0,05 мсек); 8 — на повторный через 30 секунд; 9 — другой препарат, отводящий электрод на расстоянии 1 мм от раздражаемого пункта: ответ на два стимула (50 в, 0,5 мсек) с интервалом 5 секунд. Во всех случаях нембутал, 100 мг на 1 кг.

Постоянное отрицательное отклонение. При ритмических раздражениях поверхности коры возникает постоянное отрицательное отклонение. Оно возникает при большей интенсивности раздражения, чем порог вызова ДП; оно усиливается с усилением раздражения; при данной интенсивности раздражения оно усиливается при учащении

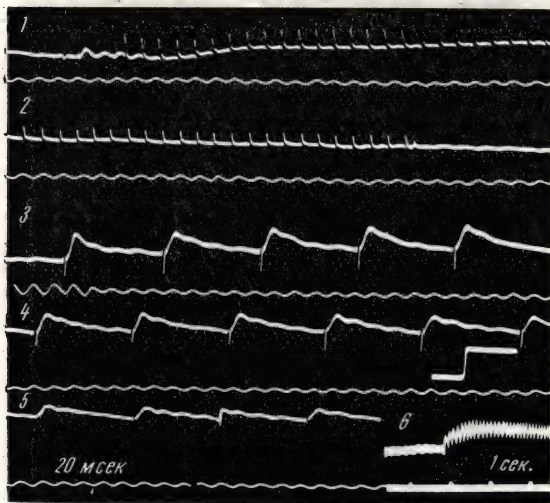


Рис. 4. Постоянные отрицательные отклонения.

1—2 — электроды на супрасильвиевой извилине, отводящий электрод на расстоянии 1,5 мм от раздражающих, интенсивность стимулов 10 в (0,05 мсек), частота 50 в секунду: 1 — начало короткого раздражения; 2 — конец его. 3—6 — другой такой же препарат, супрасильвиева извилиня, отводящий электрод на расстоянии 0,75 мм от раздражающего: 3 — начало раздражения частотой 10 в секунду (10 в, 0,05 мсек); 4 — продолжение через 0,5 секунды; 5 — продолжение через 2,5 секунды; 6 — повторение такого же опыта при малой скорости движения пленки. Нембутал, 100 мг на 1 кг.

постоянное отклонение является результатом суммации МОП — вывод, к которому пришли раньше Гольдринг и О'Лири. Тот факт, что постоянное отклонение может развиваться при тетанических раздражениях такой интенсивности, при которой отдельные стимулы не вызывают МОП, не противоречит вышесказанному: было установлено, что МОП может возникнуть при нанесении двух подпороговых (в смысле вызова МОП) стимулов с интервалом 5—20 мсек (13). Амплитуда постоянного отклонения может превысить амплитуду МОП на один стимул.

раздражения (рис. 5). Постоянное отклонение не является результатом суммации ДП. На рис. 4, 1 видно, что при частоте раздражения 50 в секунду ДП на отдельные стимулы быстро ослабевают; постоянное отклонение начинает развиваться тогда, когда ДП сходят на нет, через 1000 мсек от начала раздражения, и постепенно достигают вершины. Ослабление ДП не связано с возникновением постоянного отклонения, так как при несколько меньших интенсивностях раздражения ДП также быстро сходили на нет, хотя постоянное отклонение не возникало; кроме того, ДП могут даже усиливаться при развитии постоянного отклонения (рис. 4, 6). Если интенсивность раздражения такова, что уже один стимул вызывает МОП, то постоянное отклонение развивается при малой частоте раздражения (рис. 4, 3—5); при этом видно, что

Как и МОП, постоянное отклонение регистрируется на меньшем расстоянии, чем ДП.

Постоянное отклонение нарастает в течение 0,5—1,5 секунды; чем чаще раздражение, тем быстрее постоянное отклонение достигает вер-

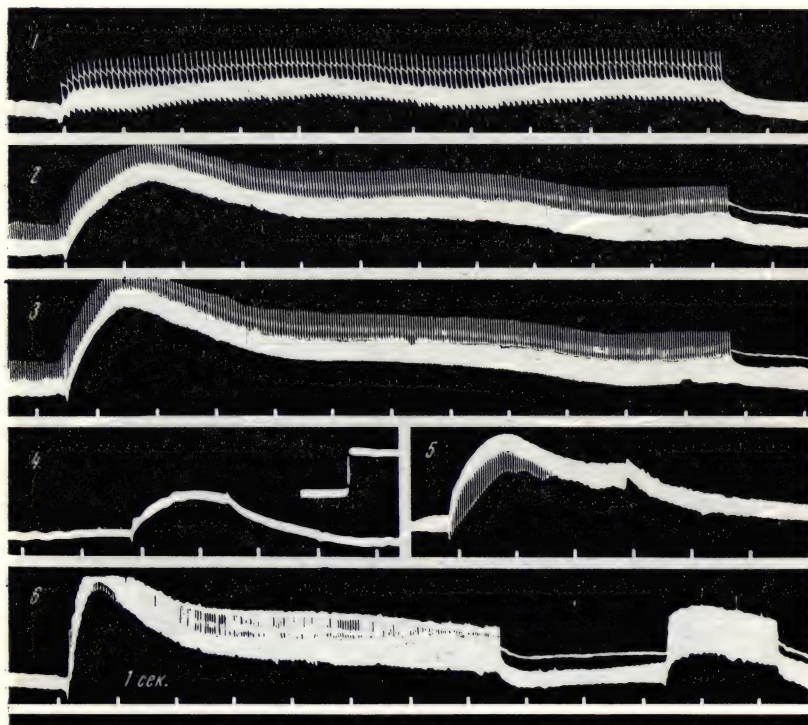


Рис. 5. Постоянные отрицательные отклонения. Продолжение опытов, записи которых приведены на рис. 4.

1 — частота раздражения 10 в секунду (10 в, 0,05 мсек); 2 — 20 в секунду; 3 — 100 в секунду; 4 — эффект повторного раздражения через 6 секунд; 5 — 100 в секунду; другое направление раздражающих стимулов (см. другое направление петель тока); 6 — частота раздражения 250 в секунду, раздражение было приложено два раза.

шины (рис. 5, 2 и 3); при частоте 10—50 в секунду оно может удерживаться на достигнутом уровне в течение многих секунд раздражения (рис. 4, 3—5). При частоте раздражения выше 50 в секунду постоянное отклонение после достижения вершины начинает спадать; сначала этот

процесс происходит сравнительно быстро, достигается некоторый уровень, на котором кривая держится в течение многих секунд раздражения, постепенно спускаясь (рис. 5, 6); по прекращении раздражения постоянное отклонение затухает на 2—3 и более секунд. Так, при частоте раздраже-

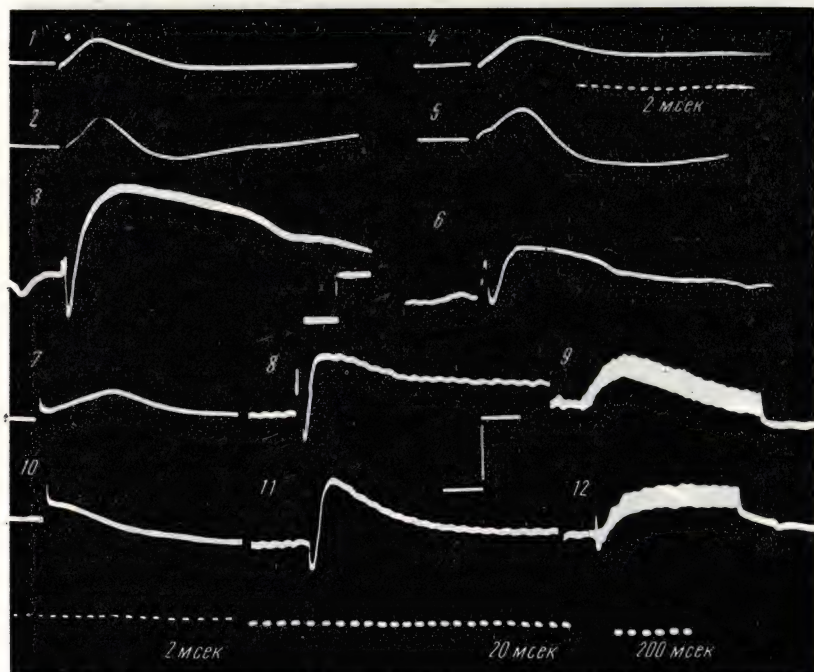


Рис. 6. Влияние морфина и ГАМК на МОП.

1—6 — нембутал 120 мг на 1 кг, супраспильеизвилина, расстояние между отводящим «активным» электродом и раздражающими 0,5 мм; 1—3 — до отравления; 1 — интенсивность раздражения 5 в (0,05 мсек); 2 — 10 в; 3 — 30 в, в 10 раз меньшая скорость развертки; 4—6 — повторение тех же опытов после 3 минут локального отравления 1% морфином под отводящим электродом. 7—12 — нембутал 130 мг на 1 кг, супраспильеизвилина: 7 — ответ на один стимул (30 в, 0,05 мсек); 8 — ответ на один стимул (50 в, 0,05 сек); 9 — ответ на тетаническое раздражение (30 в, 0,05 мсек, 50 в секунду); 10—12 — повторение тех же опытов после 2 минут локального отравления 1% ГАМК под отводящим электродом. В опытах 8 и 11 расстояние между отводящим электродом и раздражающим 0,5 мм, в остальных опытах 2 мм.

ния 100 в секунду (рис. 5, 3) начальный период спада продолжался 3 секунды, при частоте 250 в секунду (рис. 5, 6) — 2 секунды; постоянное отклонение устанавливалось после начального спада примерно на одном

уровне, независимо от амплитуды первоначального подъема — в опытах 2, 3 и 6 (рис. 5) на уровне около 0,75 мв. Повторные раздражения с интервалами в несколько секунд дают резко ослабленный эффект, и постоянное отклонение медленнее достигает вершины (рис. 5, 4 и 6).

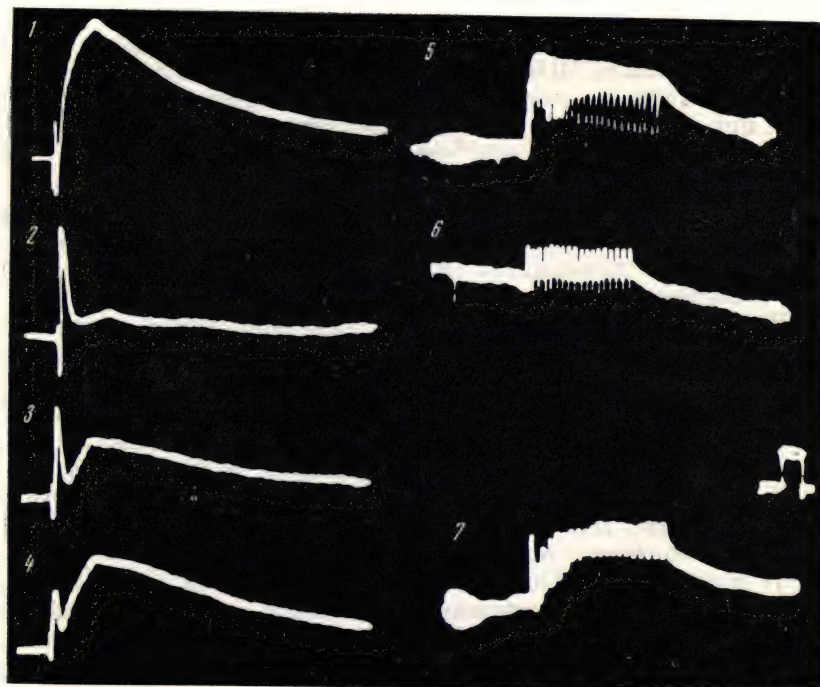


Рис. 7. Влияние морфина на МОП. Нембутал 100 мг на 1 кг, супрасильвиева извилина, отводящий «активный» электрод на расстоянии 1 мм от раздражающего, интенсивность стимула 50 в (0,05 мсек).

1 — ответ на один стимул до отравления; 2 — через 3 минуты после удаления морфина (1%) из-под отводящего электрода (отравление продолжалось 3 минуты); 3 — через 8 минут; 4 — через 23 минуты. 5—7 — частота раздражения 8 в секунду: 5 — до отравления; 6 — после 7 минут отравления морфином, 7 — через 25 минут после предыдущего опыта. Длина кадра в записях слева 1,5 секунды, в записях справа — 7,5 секунды.

Действие некоторых фармакологических веществ. Морфин. Как уже раньше было обнаружено (13), локальное отравление морфином пункта коры под отводящим электродом приводит прежде всего к ослаблению МОП, еще когда ДП заметно не изменяется. Действенными оказались концентрации 0,5—1%; 0,01% раствор не оказывал

заметного влияния; действие морфина проявлялось значительно позже, чем действие ГАМК и стрихнина. На рис. 6 (1—6) приведены результаты такого опыта: слева—ДП (1), ДП с последующим положительным колебанием (2), МОП (3) в ответ на стимулы соответствующей интенсивности до отравления; справа — ответы на те же стимулы после отравления морфином.

Как видно, ДП и следующий за ним положительный потенциал заметно не изменились, МОП уменьшился на 40% (с 1,8 до 1,1 мв). При более продолжительном действии морфина происходило полное устранение МОП, при этом обычно усиливался начальный отрицательный компонент ответа (рис. 7, 1 и 2); для полного восстановления ответа требовались десятки минут: на рис. 7, 4 видно, что через 23 минуты после прекращения отравления амплитуда МОП достигла только 50% исходной. Влияние морфина в больших концентрациях на рассматриваемые электрические реакции напоминает влияние стрихнина (13, 16). Морфин устранял и постоянное отрицательное отклонение (рис. 7, 5 и 6).

ГАМК. Это соединение оказывает действие, прямо противоположное действию морфина (и стрихнина): оно устраняет ДП и не влияет на МОП при умеренных концентрациях (38, 13, 14). На рис. 6 (7—12) приведены результаты опытов, произведенных на одном препарате: сверху — ДП (7), МОП (8) и постоянное отрицательное отклонение (9), возникшие в ответ на соответствующие раздражения до отравления; снизу — ответы на те же раздражения после приложения ГАМК под отводящий электрод. Как видно, ДП «извратил» свой знак (10, 11), МОП даже увеличился (11), постоянное отклонение не ослабло (12).

МОП после ПО. После ПО в соматосенсорной проекционной области коры можно зарегистрировать длительный отрицательный потенциал. Последний возникает обычно при больших силах раздражения, чем те, которые достаточны для вызова ПО в виде характерного плюс — минус комплекса.

В опытах, записи которых приведены на рис. 8 (1 и 2), при интенсивности электрокожного стимула 30 в возник ПО без медленного отрицательного «хвоста», при 50 в после ПО развился медленный потенциал продолжительностью около 350 мсек. Но МОП после ПО может возникнуть и при сравнительно небольших интенсивностях раздражения кожи, при которых не выражена отрицательная фаза ПО (рис. 8, 3); при усилении раздражения он усиливается (рис. 8, 4).

На рис. 8 (2 и 4) приведены типичные ответы, продолжительность МОП достигает 400 мсек, амплитуда может достичь амплитуды положительной фазы ПО. Но в ряде случаев продолжительность МОП была меньше 200 мсек (рис. 8, 5); иногда она достигала 1 секунды и больше, и это связано было с появлением после ПО второго плюс — минус комплекса (рис. 8, 6).

Точное определение скрытого периода МОП, т. е. времени от прихода в кору афферентных импульсов (приблизительно этот момент соответствует началу положительной фазы ПО) до начала МОП, затруднительно, так как в это время разыгрывается ПО. Минимальное его значение было 15 мсек (в случае на рис. 8, 5—18 мсек); максимальное—60 мсек, чаще же 25 мсек (рис. 8, 2 и 4). МОП достигает вершины за 20—60 мсек и затем затухает, иногда по экспоненте. МОП более изменчивая электрическая реакция, чем ПО; при повторных стимулах частотой один в минуту ПО возникали стереотипно, МОП, следующий после них, изменялся по амплитуде, длительности и форме от одного стимула к другому. Хотя при усилении периферического раздражения увеличивались и ПО, и МОП, отсутствовал строгий параллелизм в изменениях этих двух реакций, в частности нельзя было поставить в связь величину МОП и величину отрицательной фазы ПО.

МОП на второй электрический стимул был резко ослаблен все время, пока длился МОП от первого стимула, степень ослабления была тем больше, чем меньшим был интервал; но, как и в опытах с прямым раздражением коры, депрессия МОП в ответе на второй стимул продолжалась значительно дольше, чем МОП в первом ответе (рис. 8, 7 и 8). При повторных стимулах с интервалом в

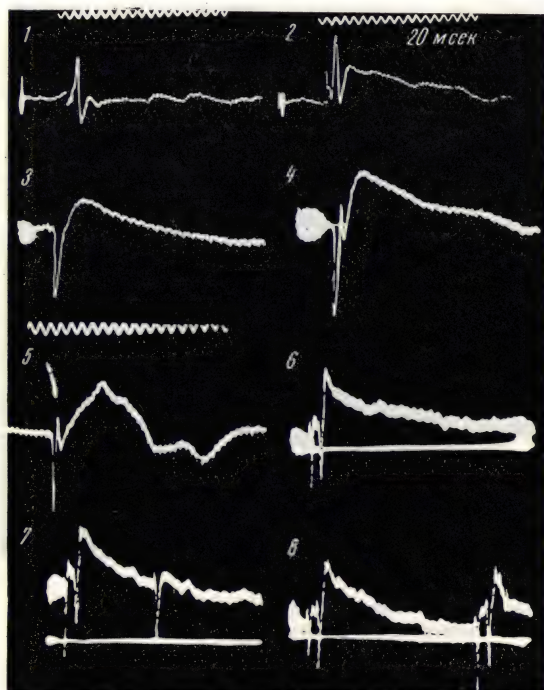


Рис. 8. Характеристика МОП, возникающего после первичного ответа. Во всех опытах «активный» отводящий электрод установлен в соматосенсорной проекционной области 1, раздражается кожа противоположной передней лапы.

1—2 — нембутал 75 мг на 1 кг: 1 — ответ на раздражение кожи, интенсивность стимула 30 в (0,05 мсек); 2 — ответ на стимул большей интенсивности (50 в). 3—4 — другой препарат, нембутал 60 мг на 1 кг; 3 — интенсивность стимула 10 в (0,05 мсек), движения лапы не было; 4 — 20 в, лапа вздрогнула. 5 — другой препарат, нембутал 75 мг на 1 кг, интенсивность стимула 50 в (0,2 мсек). 6—8 — другой препарат, нембутал 95 мг на 1 кг, интенсивность стимулов 50 в (0,05 мсек); 6 — ответ на один стимул; 7 — ответы на два стимула с интервалом в 1 секунду; 8 — ответы на два стимула с интервалом 2 секунды.

1 минуту можно было наблюдать усиление МОП при неизменности первичных ответов.

Итак, МОП, возникающий после ПО, подобен МОП на прямое раздражение коры, возникающему после ДП: обе эти реакции развиваются при сравнительно больших интенсивностях раздражения, длятся сотни миллисекунд, их скрытые периоды сравнимы, в обоих случаях требуется длительный интервал времени, чтобы на второй стимул возник МОП первоначальной величины. Сходство это подкрепляется отношением МОП, возникающего после ПО, к некоторым нейрофармакологическим веществам.

ГАМК устраняла отрицательную фазу ПО и подчеркивала или резко усиливала МОП (рис. 9, 1—4). Морфин усиливал ПО и устранял МОП (рис. 9, 6). Таким образом, и на МОП, возникающий после ПО, морфин и ГАМК действуют прямо противоположно.

МОП на кожное раздражение не регистрировались за пределами соматосенсорной проекционной области.

Обсуждение. В ответ на один электрический стимул околопорогового напряжения вокруг раздражающих электродов возникает отрицательный потенциал продолжительностью 20—30 мсек (см. рис. 1); этому потенциалу не предшествуют быстрые

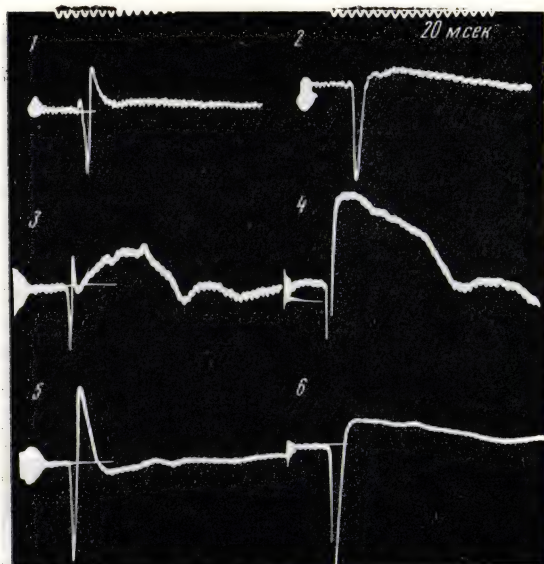


Рис. 9. Влияние ГАМК и морфина на МОП, возникающий после первичного ответа.

1—2 — «активный» отводящий электрод в соматосенсорной проекционной области II, нембутал 75 мг на 1 кг; 1 — ответ на электрокожный стимул, нанесенный на противоположную переднюю лапу; 2 — ответ на то же раздражение после локального отравления 1% ГАМК под отводящим электродом, продолжавшимся несколько секунд. 3—6 — другой препарат, нембутал 75 мг на 1 кг, «активный» отводящий электрод в соматосенсорной проекционной области I; 3 — ответ на электрокожный стимул, нанесенный на противоположную переднюю лапу; 4 — ответ на то же раздражение после локального отравления 0,5% ГАМК под отводящим электродом; 5 — ответ через 10 минут после локального отравления 1% морфином, продолжавшегося 5 минут; 6 — после повторного приложения 0,5% ГАМК на полминуты.

колебания аксонного характера, он регистрируется на расстоянии до 6 мм, ослабевает и скрытый период его увеличивается при отодвигании отводящего электрода. Наиболее вероятен следующий

механизм возникновения этого потенциала: импульсы из раздражаемых волокон I слоя достигают аксодендритных синапсов и обуславливают возникновение постсинаптических потенциалов верхушечных дендритов; наличие синаптических контактов на верхушечных дендритах и на их шипиках установлено с помощью электронного микроскопа (59) и выяснено, что они холинергической природы (52). Отсутствие быстрых колебаний перед дендритным потенциалом (ДП) обусловлено, очевидно, тем, что основную массу волокон I слоя составляют волокна группы С диаметром менее 1 μ с большим внутренним сопротивлением, вследствие чего от поверхности коры не регистрируются их токи действия (27). С другой стороны, предложена гипотеза, согласно которой при раздражении поверхности коры возникает два разных по полярности потенциала верхушечных дендритов и ДП составлен, таким образом, из отрицательного и положительного потенциалов. Положительный потенциал выражает гиперполяризацию мембраны верхушечных дендритов, возникающую вследствие возбуждения соответствующих синапсов (тормозящих); он обычно замаскирован отрицательным потенциалом из-за преобладания возбуждающих синапсов; если блокировать их, то регистрируется положительный потенциал в чистом виде (60, 40, 9). Гамма-аминомасляная кислота признается избирательным блокатором деполяризующих синапсов; исходный факт состоял в том, что одиночное раздражение коры, вызывающее отрицательный потенциал начинает, при прочих равных условиях, вызывать положительный потенциал вскоре после наложения на кору головного мозга под отводящим электродом 0,1—1 % раствора ГАМК.

Этому факту можно дать объяснение без допущения наличия двух видов синапсов. Волокна I слоя являются по преимуществу аксонами и коллатеральными неспецифических афферентов, коллозальных и ассоциационных волокон, от которых на разных уровнях коры отходят ответвления. Эти анатомические данные позволяют заключить, что при раздражении волокон I слоя импульсы распространяются, с одной стороны, по тангенциальным их ветвям, что обуславливает возбуждение верхушечных дендритов; с другой стороны, они распространяются антидромно в глубь коры, что должно приводить к транссинаптическому возбуждению элементов в толще коры, а при сравнительно большой интенсивности раздражения должно происходить и прямое раздражение петлями тока нейронных элементов глубоких слоев. Возбуждение глубоких элементов проявляется после действия ГАМК в виде положительного потенциала из-за выключения деятельности верхушечных дендритов вследствие блокирования расположенных на них синапсов и, при больших концентрациях ГАМК, парабихотического действия непосредственно на дендриты (14). К сходному заключению на основании других рассуждений пришли и другие (38, 21, 6).

В предыдущем сообщении (13) подчеркивалось сходство МОП и электротонического потенциала, отводимого от задних корешков спинного мозга; его отметили также Стор с сотрудниками (63) и Экклс (28). Обе электрические реакции длятся сотни миллисекунд, не исчезают, а становятся даже лучше выраженными при глубоком барбитуровом наркозе; одинаково относятся к повторным раздражениям, в частности чрезвычайно сходны кривые постоянных отрицательных отклонений, регистрируемых около раздражаемого пункта коры и от заднего корешка при частых раздражениях [см. рис. 5 и (30) 7]; морфин избирательно устраняет МОП (см. рис. 6 и 7), таковым же оказалось его действие на электротонический потенциал заднего корешка; обе реакции ни при каких условиях не извращают знака, в частности этого не происходит при катодической поляризации; данные же о действии стрихнина на эти реакции противоречивы (см. подробно 16).

Различия между МОП и электротоническим потенциалом заднего корешка касаются их продолжительности (2000 и 200 мсек), скрытого периода (15—20 и 3—5 мсек) и времени достижения вершины (50—150 и 10—25 мсек); все эти показатели, как видно, примерно на порядок больше у МОП, чем у электротонического потенциала заднего корешка; но это обстоятельство само по себе не может свидетельствовать о разной природе этих двух феноменов [см. аргументацию в (16)].

Учитывая внешнее сходство МОП и электротонического потенциала заднего корешка, представляется естественной попыткой объяснить происхождение МОП так же, как объясняют происхождение электротонической реакции заднего корешка; последняя происходит из-за деполяризации пресинаптических окончаний афферентных волокон. Механизм деполяризации окончательно еще не выяснен. По аналогии Экклс (28) предположил, что МОП в коре отражает деполяризацию афферентных волокон, восходящих к поверхности коры. Исходя из того, что одинаковая электрическая реакция — постоянное отрицательное отклонение — регистрируется от коры при раздражении ее поверхности, неспецифических таламических ядер и ретикулярной формации ствола мозга, Боннэ (23) заключила, что во всех трех случаях раздражается одна и та же система волокон, происходящая из ретикулярной формации; с точки зрения Экклса можно было бы предположить, что МОП выражают деполяризацию неспецифических афферентов; как известно, специфические афференты не поднимаются выше IV слоя. Однако МОП и постоянное отрицательное отклонение регистрируются при постановке опытов с прямым раздражением на хронически изолированной полоске коры (37); на этом основании может быть поставлен под сомнение вывод, сделанный Боннэ; но на этом же основании может быть поставлено под сомнение вышеизложенное мнение Экклса: афферентные волокна и их окончания несомненно перерождаются в хирургически изолированной полоске коры. Опыты

с раздражением пункта коры во время протекания в нем МОП показали, что при этом возбудимость волокон I слоя и проведение по ним возбуждения не изменяются (13); если бы эти волокна были деполяризованы, то порог их возбуждения снижался бы (20), что должно было бы отразиться на ДП.

Опыты с послойным отведением показали, что МОП постепенно ослабевает при углублении электрода, затем на уровне 500—700 μ он перестает регистрироваться, глубже начинает отводиться положительный потенциал (см. рис. 2), т. е. создается электрическое поле, конфигурация которого указывает на то, что оно обусловлено активацией таких элементов в коре, которые располагаются радиально поверхности и простираются через всю толщу коры, т. е. пирамидных нейронов. Очевидно, МОП выражает деполяризацию верхушечных дендритов (но, по-видимому, не только их).

МОП, вызванный раздражением поверхности коры, связан с возбуждением отрезков верхушечных дендритов в верхних слоях коры, при этом, очевидно, не происходит какой-либо значительной активации глубоких частей пирамидных нейронов; на это указывает то обстоятельство, что при отведении от поверхности МОП ни при каких условиях не «извращает» знака. На фоне МОП угнетается ДП: если ДП возникает в чистом виде, т. е. не осложняется предшествующим или последующим положительным потенциалом, он ослабевает или полностью устраняется на фоне МОП; если же интенсивность стимула велика и ДП возникает при одновременном возбуждении элементов глубоких слоев, то на фоне МОП происходит его «извращение». Угнетение ДП во время МОП косвенным образом свидетельствует против возможного предположения о том, что МОП всецело является отражением гиперполяризации клеточных тел пирамидных нейронов (49), эффектом поля. При большой интенсивности стимула после ДП следует МОП; этот сложный эффект (ДП + МОП), возникая на фоне МОП, вызванного предшествующим стимулом, подвергается изменениям, которые чрезвычайно сходны с изменениями, наступающими под действием ГАМК: ДП «извращается», МОП может ослабнуть, но не «извращается» (16).

Лучшая выраженность МОП при больших дозах нембутала делает маловероятным предположение о том, что их происхождение связано с длительным последствием возбуждения или с циркуляцией возбуждения в комплексе внутрикорковых нейронов, так как под действием нембутала блокируется распространение возбуждения по полисинаптическим системам и уменьшается продолжительность разряда отдельных нейронов (18); опыты с отведением разрядов корковых нейронов прямо опровергают такое предположение: «спонтанные» и вызванные стимулом разряды обрываются с началом развития МОП, а не сопровождают его (49, 63).

МОП затухают на расстоянии 3 мм от пункта раздражения, а ДП — на расстоянии 6 мм; этот факт указывает на то, что система волокон I слоя, участвующая в происхождении и распространении ДП, непосредственно не участвует в происхождении МОП. Можно, правда, было бы предположить, что при больших силах раздражения, которые требуются для вызова МОП, происходит возбуждение менее возбудимых волокон I слоя, радиус распространения которых меньше, чем волокон, участвующих в происхождении ДП, и что МОП связан с их активацией. Порог вызова разряда нейрона в ответ на раздражение поверхности коры часто совпадает с порогом вызова ДП; при усилении раздражения количество импульсов в разряде увеличивается и, несомненно, увеличивается число возбужденных нейронов; так как порог вызова МОП значительно выше порога вызова ДП, то возникновению МОП предшествует усиленное возбуждение комплекса нейронов в раздражаемом пункте коры; при частоте раздражения 10 в секунду, когда развивается постоянное отрицательное отклонение, в ответ на каждый стимул возникает кратковременный разряд (63). Следовательно, можно предположить, что МОП связан с возбуждением корковых нейронов, но при этом сразу возникает вопрос, каким образом кратковременный разряд нейронов может породить МОП.

Согласно гипотезе Экклса о происхождении электротонических потенциалов задних корешков (и пресинаптического торможения) деполяризация пресинаптических окончаний афферентных волокон обусловлена синаптическим действием на них специальных промежуточных нейронов; при объяснении причины длительного нарастания и спада электротонического потенциала заднего корешка Экклс и сотрудники предположили, что химический передатчик, выделяющийся в синапсах на синаптических окончаниях афферентных волокон, продолжает действовать долгое время, что связывается с какими-то специальными особенностями этого синаптического механизма (29). По аналогии можно было бы предположить, что на дендритах пирамидных нейронов в верхних слоях коры имеются специальные синаптические окончания промежуточных нейронов, выделяющие чрезвычайно долго действующее деполяризующее вещество, и это предположение соответствовало бы гипотезе Гольдринга и О'Лири об отдельной системе синапсов на верхушечных дендритах, обуславливающей генерацию МОП.

Характерной чертой действия ГАМК на электрическую активность коры больших полушарий является устранение и «извращение» отрицательных потенциалов поверхности коры. Это касается медленных и быстрых колебаний фоновой электрической активности, отрицательной фазы первичных и транскортикозальных ответов, потенциалов реакции вовлечения, отрицательной фазы стрихнинного разряда (14). Общеизвестно, что все эти отрицательные потенциалы выражают постсинаптические потенциалы верхушечных дендритов, возникающие под действием импульсов

из неспецифических афферентов (потенциал реакции вовлечения) или из разряжающихся корковых нейронов (например, отрицательная фаза ПО). ГАМК блокирует синапсы на вершущечных дендритах. Но МОП не устраняется ГАМК в тех концентрациях, которые эффективны в смысле устранения всех вышеуказанных отрицательных потенциалов поверхности коры. Если исходить из предположения, согласно которому МОП является постсинаптическим потенциалом, то надо признать наличие на вершущечных дендритах специальных синапсов неизвестного происхождения, резистентных к ГАМК. Но можно исходить из другого предположения, согласно которому МОП не является прямым постсинаптическим процессом, т. е. деполяризация дендритов пирамид не является следствием их синаптической активации (13).

Единственной известной в настоящее время электрической реакцией элементов мозговой ткани, которая имеет длительность, измеряемую в секундах, является реакция глиальной клетки уже на однократное электрическое раздражение (43). На основании этого факта, а также на основании морфологических данных о том, что пирамидные нейроны сплошь покрыты синапсами и глией (см. 58), в 1963 г. было сделано предположение об участии нейроглии в происхождении МОП (13); в обзорной статье 1964 г. О'Лири и Гольддинг (56) также рассматривают такую возможность и не исключают ее. Ниже будут рассмотрены ее физиологические и морфологические основания.

Тесная связь нейронов и нейроглии была установлена уже с помощью световой микроскопии. Астроциты окутывают своими отростками нервные клетки; олигодендроциты имеют еще более тесную связь с нервными клетками (35), в частности они контактируют с вершущечными дендритами и их шипиками (рис. 10, 2); в верхних слоях коры, а также в IV и III слоях олигодендроциты сконцентрированы в большом количестве (36).

В настоящее время относятся скептически к возможности наличия «экстрацеллюлярного пространства» вокруг нейронов центральной нервной системы в обычно принятом до сих пор смысле этого термина: на основании данных электронной микроскопии надо полагать, что между структурными элементами центральной нервной системы остаются щели в 100 Å; пространство между нейронами занято в основном глией (62). Такое интимное соприкосновение установлено в сетчатке между биполярами и горизонтальными клетками, фоторецепторными клетками и мюллеровскими волокнами¹ (65, 48); в коре больших полушарий — между нейронами и нейроглией (39), в частности между нейронами и олигодендроцитами (26, 54). На основании биохимических исследований от-

¹ Мюллеровские волокна и горизонтальные клетки сетчатки считают аналогами олигодендроцитов в коре.

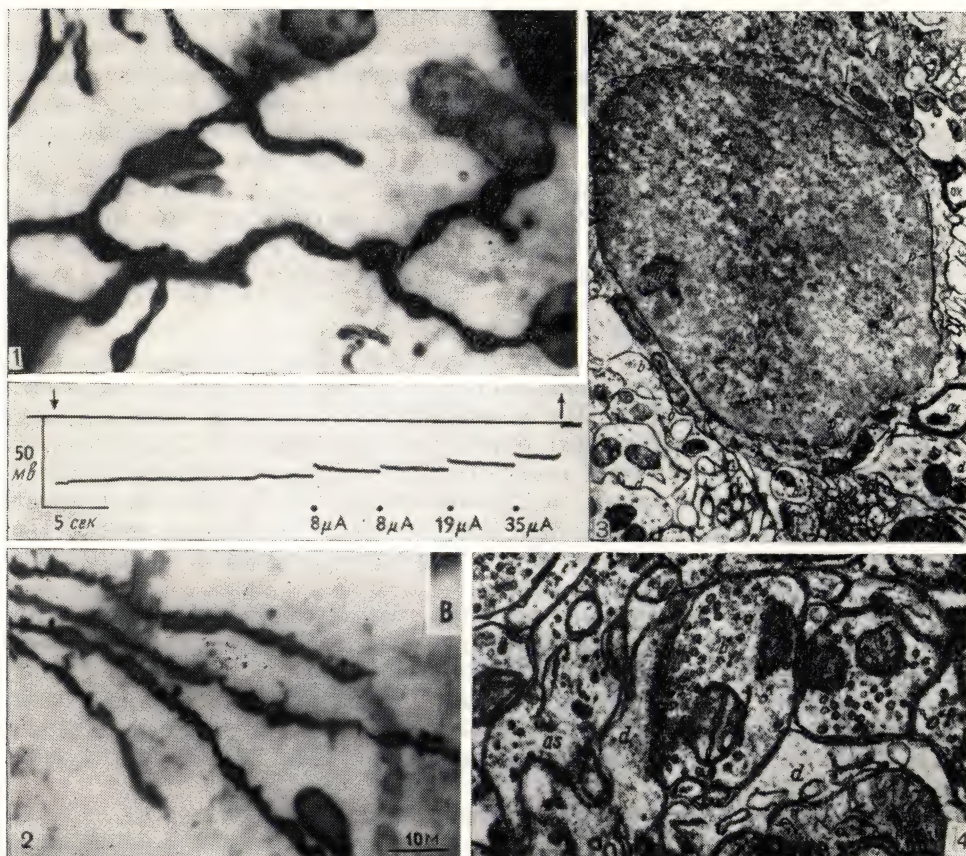


Рис. 10. Взаимоотношение нейроглии и нейронов.

1 — контакты аксонных разветвлений звездчатой клетки соматосенсорной области коры с олигодендроцитами, световой микроскоп; 2 — контакт олигодендроцита с шипиком апикального дендрита, световой микроскоп (Шейбел и Шейбел, 61); 3 — внизу рисунка видны контакты аксонных окончаний (*e*) с олигодендроцитом; 4 — контакты астроцитарных отростков (*as*) с дендритными (*d*), с последними контактируют и синаптические пуговки (*e*); электронный микроскоп (Муньянини и Вальберг, 54). На рисунке приведена также запись потенциалов, генерируемых глиальной клеткой в ответ на электрическое раздражение: вначале отводящий микроэлектрод проникает в глиальную клетку (культуры ткани), регистрируется трансмембранный потенциал; затем с помощью другой микропипетки, расположенной на расстоянии 5 μ от клетки (катод раздражающего тока), наносятся стимулы продолжительностью 1 мсек, интенсивность их указана; стимул вызывает длительную деполяризацию, при повторных стимулах наблюдается суммация (Уорделл, 66).

дельных изолированных клеток и окружающих их олигодендроцитов Гиден и сотрудники пришли к заключению, что нервная клетка и окружающие ее олигодендроциты энергетически составляют одну систему — функциональную единицу нервной системы (44, 42, 31). На основании опытов с отведением потенциалов сетчатки с помощью микроэлектродов была предложена гипотеза, согласно которой глиальные клетки осуществляют метаболический контроль возбудимости нейронов, действие нейрофармакологических веществ происходит путем изменения метаболизма глии, гиперполяризация мембраны нейрона индуцируется метаболическим процессом глии (64, 51).

Физиологические свойства центральной глии остаются почти не известными. Важные факты получены в последние годы в электрофизиологических опытах на отдельных глиальных клетках культуры ткани мозга. Было установлено, что сопротивление мембраны глиальной клетки в 100—500 раз меньше сопротивления мембраны нейрона (43); однако при измерении мембраны глиальных клеток пиявки *Hirudo medicinalis* оно оказалось сравнимым с сопротивлением мембраны нейронов и даже большим (46). Мембранный потенциал глиальной клетки достигает 50 мВ (43, 66); у глиальных клеток пиявки величина его больше, чем у нервных клеток (45). В ответ на прямое электрическое раздражение глиальной клетки из культуры ткани возникает длительная — 5 и более секунд — ее деполяризация; вершина достигается за 20 мсек, при повторных раздражениях глиальные потенциалы суммируются (43, 66; см. рис. 10). Предполагается, что в нормальных условиях глиальные клетки генерируют потенциалы такого же характера, так как при внутриклеточном отведении некоторых клеток коры регистрировались сходные реакции в ответ на прямое электрическое раздражение коры.

При тех параметрах раздражающего стимула, при которых вызывается электрический ответ глиальной клетки¹, может возникнуть и ее сокращение; оно наступает с большим скрытым периодом, таким образом, электрическая реакция предшествует сокращению; фаза сокращения длится в среднем 2,8 минуты, фаза расслабления — в среднем 11 минут. В ответ на электрическое раздражение наблюдалось сокращение олигодендроцитов и астроцитов; сократилось тело клетки, а отростки утолщались из-за передвижения цитоплазмы из клеточного тела в отростки (25).

Итак, МОП и потенциал глиальной клетки — электрические реакции одного порядка длительности; показательно далее, что потенциалы, генерируемые в ответ на вспышку света теми элементами сетчатки, которые признаются глиальными, обладают характеристиками, сходными с характеристиками МОП в коре: скрытый период 15—20 мсек, нарастание в

¹ Диаметр электрода 15—85 μ , его сопротивление 0,2—3 мегом, продолжительность стимула 5—20 мсек, напряжение 20—150 В (43).

течение 50—150 мсек, затухание за 300—1000 мсек (64). Факт возникновения МОП после ПО (см. рис. 8 и 9) свидетельствует о том, что механизм генерации МОП может приходить в действие при естественных условиях стимуляции коры; это заставляет думать, что глиальные клетки активизируются под действием импульсов возбуждения из нейронных элементов. В пользу этого допущения имеются в настоящее время морфологические основания.

На олигодендроцитах с помощью светового микроскопа давно обнаружены окончания в виде терминальных и касательных пучков (61); на рис. 10, 1 представлена звездчатая клетка (справа), аксональные разветвления которой контактируют с несколькими олигодендроцитами (слева). Волокна, вступающие в контакт с олигодендроцитами, не составляют отдельной системы, предназначенной специально для иннервации глии; один и тот же нейрон разветвлениями своего аксона иннервирует как нейронные, так и глиальные элементы (61). С помощью электронного микроскопа в последнее время установлено наличие терминальных пучков на олигодендроцитах (рис. 10, 3) и астроцитах (54). В симпатических ганглиях кошки также удалось обнаружить контакты нервных волокон с глиальными клетками (3). Итак, согласно морфологическим данным, при возбуждении комплекса нейронов импульсы должны распространяться, с одной стороны, к синапсам, которые образуются с нейронными элементами, с другой стороны — к глиальным клеткам, к глиасмам, по терминологии Галамбоса (34). При электронномикроскопическом исследовании тел и отростков глиальных клеток не обнаружены утолщения мембраны соответственно пресинаптическим окончаниям, т. е. не обнаружены структуры, признаваемые в настоящее время постсинаптическим компонентом синаптических контактов на нейронах (39, 54). Можно думать, что механизм передачи влияний с нейронов на нейроглию обладает неизвестными еще особенностями.

Если в результате прихода к глиальным клеткам нервных импульсов наступает изменение потенциала и проницаемости глиальной мембраны, то это должно, очевидно, сказаться на состоянии нейронных элементов, прилегающих к активированным глиальным клеткам (см. 51)¹. Можно думать, что МОП возникает вследствие выхода в глия-неврональную щель химического вещества, обуславливающего деполяризацию нейронных элементов.

¹ Данные, полученные в опытах на глиальных и нервных клетках пиявки (46), не подтверждают этого положения; активность нейронов почти не влияла на мембранный потенциал глиальной клетки, хотя изменения его были большими в области контакта двух мембран, чем в остальной части глиальной мембраны; но при интерпретации этих данных надо учесть (помимо типовых отличий) необычную морфологию глиальных клеток у этого животного — гигантская глиальная клетка охватывает около 60 нервных клеток — и очевидное отсутствие аксонных терминалей на глиальной клетке.

Выше были приведены фактические соображения об участии верхушечных дендритов в генерации МОП, но глиальные клетки, несомненно, контактируют и с другими нейронными элементами в верхних слоях коры. На рис. 10, 4 приведен снимок, сделанный с помощью электронного микроскопа, где представлен нейропилль, т. е. сплетение глиальных и нервных волокон и отростков дендритов. Таким образом, МОП должен выражать собой длительную деполяризацию верхушечных дендритов и, очевидно, синаптических окончаний и пресинаптических волоконцев в области активации нейроглии, т. е. диффузную деполяризацию нейронных и глиальных элементов в поверхностных слоях данного пункта коры.

В последнее время неоднократно высказывались предположения об участии нейроглии в электрогенезе коры, в частности в происхождении постоянного отрицательного сдвига при медленно распространяющейся депрессии (55, 5), «сверхмедленных» спонтанных колебаний потенциала (1). Е. Н. Соколов (17), рассматривая происхождение фоновой спонтанной ритмики, заключает, что «если на приход импульсов клетки глии отвечают возбуждением, при котором ионы калия выделяются в межклеточную среду, то это должно вести к частичной деполяризации нейронов, распространяющейся в определенном пространстве и сопряженной с повышением их возбудимости... Медленная активность относится к рефлекторно регулируемым колебаниям ионного состава среды, в которой расположены нервные элементы»; по мнению Галамбоса (34), все медленные потенциалы, генерируемые центральной нервной системой, глиального происхождения. Эта крайняя точка зрения, очевидно, не вполне верна, ибо нейронные элементы в результате суммации постсинаптических потенциалов могут быть источником весьма медленных (по сравнению с пиками нервных волокон) колебаний потенциала.

Исходя из развиваемой гипотезы ряд факторов, характеризующих МОП, может получить следующее объяснение.

1. Скрытый период МОП. Он составляет 15—20 мсек при прямом раздражении коры, 15—60 мсек при периферических раздражениях; длинный скрытый период МОП может быть прежде всего связан с временем, требующимся для эффективной суммации местного возбуждения корковых нейронов и возникновения их разряда; далее он должен включать «глиапсическую задержку», т. е. время, проходящее от момента возбуждения терминальных пуговок, контактирующих с глиальной клеткой, до развития электрической реакции этой последней; наконец, по аналогии с представляющимся механизмом возникновения следового отрицательного потенциала в нервных волокнах (см. 32), он должен включать время, которое требуется, чтобы концентрация ионов K^+ , выделяющихся из глии в глиа-неврональную щель, достигла некоторого порогового значения.

2. Возникновение МОП при повторных подпороговых раздражениях можно объяснить вовлечением в возбуждение корковых нейронов.

3. Продолжительность МОП. Ее можно связать (если исходить из предположения, существующего относительно происхождения следового потенциала нервных волокон) с временем восстановления первоначального ионного состава в глиа-неврональном пространстве посредством активного транспорта K^+ ; последним обстоятельством можно объяснить факт увеличения длительности МОП при ухудшении функционального состояния коры, снижении ее температуры и увеличении дозы нембутала.

4. Суммация МОП. Она может быть связана с суммацией глиальных потенциалов (см. рис. 10), т. е. с аккумуляцией K^+ в глианеврональном пространстве.

5. Декрементное распространение МОП по поверхности коры. Этот декремент значительно более резкий, чем декремент при распространении ДП. В опытах с пропусканием электрического тока через глиальные клетки пиявки было показано наличие декрементного распространения электрического тока от одной глиальной клетки к другой, очевидно, посредством специализированных участков в точках соприкосновения глиальных мембран (46); с помощью электронного микроскопа обнаружены специализированные области контактов между глиальными клетками в коре больших полушарий и в других отделах центральной нервной системы млекопитающих (54). Можно думать, что глиальные токи в коре распространяются по нейроглии от пункта ее начальной активации с большим декрементом на некоторое расстояние.

6. Угнетение ДП на фоне МОП. На фоне МОП ослабевает или устраняется ДП. Это может быть связано не только с деполяризацией верхушечных дендритов, но и с деполяризацией синаптических пуговок и пресинаптических волоконцев в зоне глиальной реакции, т. е. с пресинаптическим торможением верхушечных дендритов.

7. Ослабление МОП при парных стимулах (см. рис. 3) может быть обусловлено двумя факторами: во-первых, это может быть связано с ослаблением глиальной реакции на второй залп импульсов из возбуждаемых корковых нейронов, так как в опытах с нанесением двух электрических стимулов на глиальную клетку (культуры ткани) электрический ответ на второй стимул ослабевал, когда он вызывался на фоне деполяризации от первого стимула (43); во-вторых, это может быть связано с ослаблением реакции корковых нейронов на второй стимул из-за процесса торможения. Длительный период восстановления МОП при повторных раздражениях, измеряемый минутами, может быть связан с возникновением двигательной реакции глии, которая наблюдалась в опытах на культуре ткани; если глиальные клетки в естественных условиях

обладают способностью сокращаться, сокращение их может привести к изменению площади или степени контакта с нейронными элементами.

8. Действие морфина на МОП. Устранение МОП морфином (см. рис. 6, 7 и 9) является, очевидно, весьма многозначительным фактом. При введении в кровь морфин не устраняет вызванные потенциалы соматосенсорной области коры, ретикулярной формации и не устраняет реакцию вовлечения (см. 53); при местной его аппликации в коре ПО даже усиливаются; таким образом, обнаруженный факт избирательного устранения МОП является характерным эффектом этого общего анальгетика. Исходя из развиваемой гипотезы, точкой приложения морфина должна являться нейроглия (или «глиансы»). Не связана ли проблема боли с вопросом о функции нейроглии?

ЛИТЕРАТУРА

1. Аладжалова Н. А. Медленные электрические процессы в головном мозгу. Изд. АН СССР. М., 1962.
2. Аладжалова Н. А. 10-й съезд Всесоюзного физиологического общества им. И. П. Павлова. Тезисы. М.—Л., 1964, 2, 23.
3. Бабминдра В. П. *Арх. анат.*, 1963, 45, 65.
4. Беритов И. С., Ройтбак А. И. 1953. Цит. по (10).
5. Буреш Я., Бурешова О., Фифкова К., Рюдигер В., Вейс Т. Гагрские беседы. Изд. АН Грузинской ССР. Тбилиси, 1963, 4, 234.
6. Джавришвили Т. Д. Гагрские беседы. Изд. АН Грузинской ССР. Тбилиси, 1963, 4, 351.
7. Кашакашвили Р. Н. Изучение общего торможения в спинном мозгу при раздражении дорзальных корешков. Институт физиологии АН Грузинской ССР. Канд. дисс. Тбилиси, 1964.
8. Ливанов М. Н. В кн.: Электроэнцефалографическое исследование высшей нервной деятельности. Изд. АН СССР. М., 1962, 174.
9. Окуджава В. М. Активность верхушечных дендритов в коре больших полушарий. Изд. АН Грузинской ССР. Тбилиси, 1963.
10. Ройтбак А. И. Биоэлектрические явления в коре больших полушарий. Изд. АН Грузинской ССР. Тбилиси, 1955.
11. Ройтбак А. И. Труды Института физиологии АН Грузинской ССР, 1956, 10, 103.
12. Ройтбак А. И. В кн.: Электрофизиология нервной системы (Материалы IV Всесоюзной электрофизиологической конференции). Ростов, 1963, 322.
13. Ройтбак А. И. *Журн. высш. нервн. деят.*, 1963, 13, 859.
14. Ройтбак А. И. В кн.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы. Л., 1964, 66.
15. Ройтбак А. И. 10-я научная сессия Института физиологии АН Грузинской ССР. Авторефераты докладов. Тбилиси, 1964, 46.
16. Ройтбак А. И. В кн.: Современные проблемы строения и деятельности центральной нервной системы. Изд. Мецниереба. Тбилиси, 1965.
17. Соколов Е. Н. В кн.: Основные вопросы электрофизиологии центральной нервной системы. Изд. АН УССР. Киев, 1962, 157.
18. Шаповалов А. И. Микрофизиологическое исследование действия нейротропных средств на передачу возбуждения в синаптических структурах. I Ленинградский медицинский институт им. И. П. Павлова. Докт. дисс. Л., 1963.

19. Шуранова Ж. П. Исследование медленных электрических потенциалов в мозговой коре кролика. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР. Канд. дисс. М., 1964.

20. Экклс Дж., Костюк П. Г., Шмидт Р. Ф. Физиол. журн. УССР (Киев), 1962, 8, 21.

21. Bindman L. J., Lippold O. C. J., Redfearn J. W. T. J. *Physiol.*, 1962, p. 24.
- 160, 22. Bishop S. H., Clare M. H. J. *Neurophysiol.*, 1953, 16, 1.
23. Bonnet V. *Arch. int. Physiol.*, 1957, 65, 506.
24. Chang H.-T. J. *Neurophysiol.*, 1951, 14, 1.
25. Chang J. J., Hild W. J. *cell. a. comp. Physiol.*, 1959, 53, 139.
26. De Robertis E., Gerschenfeld H. M. *Int. Rev. Neurobiol.*, 1961, 3, 1.
27. Douglas W. W., Ritchie J. M. *Physiol. Rev.*, 1962, 42, 297.
28. Eccles J. C. В кн.: *Progress in brain research, v. I: Brain mechanisms.* Amsterdam—London—New York, Elsevier Publ. Co., 1963, 263.
29. Eccles J. C., Schmidt R. F., Willis W. D. J. *Neurophysiol.*, 1963a, 26, 523.
30. Eccles J. C., Schmidt R. F., Willis W. D. J. *Neurophysiol.*, 1963b, 26, 646.
31. Egyházi E., Hydén H. J. *Biophys. a. Biochem. Cytol.*, 1961, 10, 403.
32. Eidelberg E. *Bol. inst. Estud. med. Biol. Mex.*, 1962, 20, 221.
33. Ervin F. R. В кн.: *Macromolecular specificity and biological memory.* The M. I. T. Press, Massachusetts, 1962, 86.
34. Galambos R. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1961, 47, 129.
35. Glees P. *Neurologia.* Springfield, Illinois, U. S. A., 1955.
36. Glees P. В кн.: *Biology of Neurologia.* Springfield, Illinois, U. S. A., 1958, 234.
37. Goldring S., Ierva M. J., Holmes Th. G., O'Leary I. L., Shields J. R. *Arch. Neurol.*, 1961, 4, 520.
38. Goldring S., O'Leary J. G. *Fed. Proc.*, 1960, 19, 612.
39. Gray E. G. J. *Anat.*, 1959, 93, 420.
40. Grundfest H. *EEG Clin. Neurophysiol., Suppl.*, 1958, 10, 22.
41. Gumnit E. J. *Neurophysiol.*, 1960, 23, 667.
42. Hamberger A., Hydén H. J. *Cell. Biol.*, 1963, 16, 521.
43. Hild W., Tasaki I. J. *Neurophysiol.*, 1962, 25, 277.
44. Hydén H., Pigon A. J. *Neurochem.*, 1960, 6, 57.
45. Kuffler S. W., Nicholls J. G. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak.*, 1964, 248, 216.
46. Kuffler S. W., Potter D. D. J. *Neurophysiol.*, 1964, 27, 290.
47. Landau W. M. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 445.
48. Lasansky A. J. *Biophys. a. Biochem. Cytol.*, 1961, 11, 237.
49. Li C.-L., Chou S. N. J. *Cell. a. comp. Physiol.*, 1962, 60, 1.
50. Li C.-L., Salmoiraghi G.-C. *Nature*, 1963, 198, No 4883, 858.
51. Lipetz L. E. *Transactions on military electronics*, 1963, 7, 144.
52. Lorenzo de A. J. *Bull. John Hopkins Hospital*, 1961, 108, 258.
53. Martin W. R. В кн.: *Physiological Pharmacology. v. 1: The nervous system.* N. Y. a. London, Academic Press, 1963, 275.
54. Mugnaini E., Walberg F. *Ergebnisse d. Anatomie u. Entwicklungsgeschichte*, 1964, 37, 193.
55. Ochs S. *Internat. Rev. Neurobiol.*, 1962, 4, 1.
56. O'Leary J. L., Goldring S. *Physiol. Rev.*, 1964, 44, 91.
57. Pearlman A. L. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1963, 15, 426.

58. Philips C. G. B КН.: The nature of sleep. Little, Brown a. Co. Boston, 1961, p. 4.
59. Purpura D. P. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 840.
60. Purpura D. P., Girado M., Grundfest H. Science, 1957, **125**, 1200.
61. Scheibel M. E., Scheibel A. B. B КН.: Biology of Neuroglia. Springfield, Illinois, U.S.A., 1958, p. 5.
62. Sjöstrand F. S. B КН.: The visual system: Neurophysiology and psychophysics. Berlin, Springer Verlag, 1961, p. 13.
63. Stohr P. E., Goldring S., O'Leary J. L. EEG Clin. Neurophys., 1963, **15**, 882.
64. Svaetichin G., Laufer M., Mitarai G., Fatehchang R., Vallecalle E., Villega S. J. B КН.: The visual system: Neurophysiology and psychophysics. Berlin, Springer Verlag, 1961, p. 445.
65. Villegas G. M. B КН.: The visual system: Neurophysiology and psychophysics. Berlin, Springer Verlag, 1961, p. 3.
66. Wardell W. M. J. Physiol. (London), 1963, **169**, p. 25.

К АНАЛИЗУ МЕХАНИЗМОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И СТАНОВЛЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ТОРМОЖЕНИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ

И. А. АРШАВСКИЙ

*Институт нормальной
и патологической физиологии
АМН СССР (Москва)*



Как показывают данные исследований, онтогенетический аспект анализа проблемы торможения представляет собой не только одну из плодотворных форм для понимания природы этого процесса, но и одну из плодотворных возможностей подойти к пониманию физиологического значения процесса торможения для развивающегося организма в целом.

Данные наших многолетних исследований, выполненных на представителях различных видов лабораторных (и не лабораторных) млекопитающих, позволяют прийти к следующему заключению. Если иметь в виду экстраполяцию получаемых экспериментальных данных по отношению к человеку, то, очевидно, существенное значение должны иметь исследования на представителях тех видов млекопитающих, у которых,

так же как и у человека, на определенных этапах онтогенеза возникают различные механизмы торможения, в частности та форма торможения, которая выражается в возникновении вагусной регуляции деятельности сердца. В этом смысле важное значение имеют онтогенетические исследования, производимые на собаках. В настоящем сообщении обобщаются

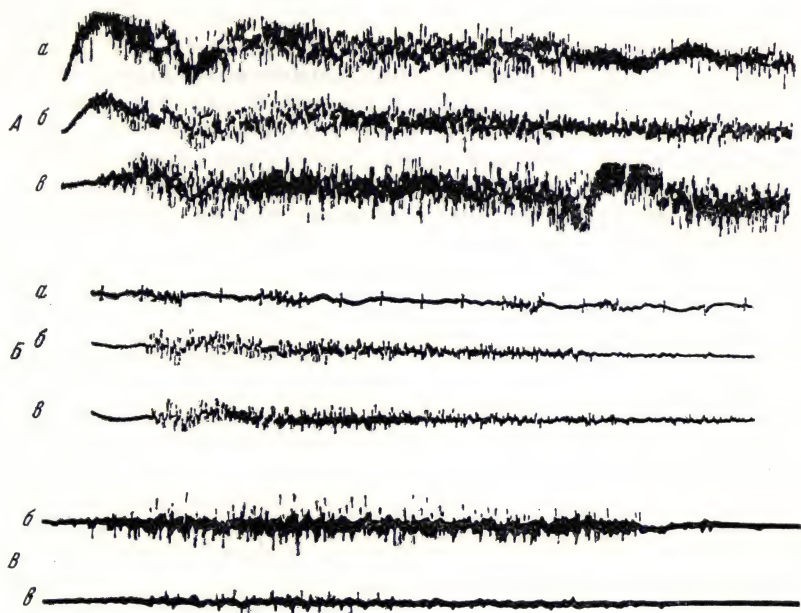


Рис. 1. Потенциалы действия. Плод собаки (А) связан с матерью через пуповину (последняя треть беременности); щенок, 6 дней (Б), щенок, 24 дня (В).

а — диафрагма; б — *m. semitendinosus*; в — *m. quadriceps*.

материалы, полученные в основном на собаках нами (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14), В. Д. Розановой (30, 31, 32, 33, 34), С. И. Еникеевой (24, 25, 26, 27), И. И. Гохблит (19, 20, 21, 22), И. А. Корниенко (22), и значительная часть данных, полученных Т. А. Аджимолаевым (1, 2, 3, 4). Биохимический раздел исследований, о котором частично будет идти речь, выполнен М. Н. Кондрашевой (13).

В некоторых публикациях мы уже сообщали, что в антенатальном периоде представлены всего лишь две формы двигательной активности. Одна из них постоянная, исходная, обеспечивающая специфическую,

ортотоническую позу плода, сочетаемую с осуществлением внутриутробных дыхательных движений, другая — эпизодическая, выражающаяся в обобщенной разгибательной двигательной активности. Как одна, так и другая форма активности осуществляются без каких-либо признаков реципрокного торможения. При раздражении любого рецептивного поля плод отвечает генерализованной («целостной») формой двигательной реакции, в которую вовлекаются одновременно мышцы-антагонисты передних и задних конечностей, мышцы туловища и одновременно дыхательные мышцы (рис. 1, а). Эта форма реакции, характеризующаяся отсутствием каких-либо признаков реципрокного торможения, как показывает анализ, имеет важное адаптивное значение для развивающегося плода. Сразу после рождения плод переходит из условий теплового равновесия со средой, температура которой соответствует температуре материнского организма, в среду, имеющую значительно более низкую температуру. При этом устанавливается форма позного мышечного тонуса, хотя и близкая к внутриутробной по своему внешнему ортотоническому выражению, но вместе с тем существенно новая по своему физиологическому значению.

На ранних этапах постнатального онтогенеза не только в течение краткого периода бодрствования, совпадающего лишь с приемом пищи, но и во время так называемого сна скелетные мышцы, как сгибатели, так и разгибатели, находятся в состоянии одновременной, постоянной тонической активности, рефлекторно поддерживаемой импульсацией из нервных центров. Активность эта имеет соответствующее электромиографическое выражение и характеризуется сравнительно высокой частотой потенциалов действия — до 80—100 и даже несколько выше в 1 секунду.

Мы говорим о так называемом сне на ранних этапах не только по такому важному признаку, как установленное нами отсутствие дельта-ритма, т. е. сонных потенциалов, но и потому, что сон в раннем возрасте является деятельным состоянием. В этом смысле он существенно отличается от сна у взрослых (рис. 2).

До возникновения позы стояния и способности осуществлять локомоторные акты в среде скелетные мышцы еще не осуществляют специфических для них анимальных функций. В раннем возрасте они осуществляют исключительно, если можно так выразиться, вегетативные функции, обеспечивающие требующиеся в этом периоде высокие энергетические затраты на единицу массы тела в связи с необходимостью поддержания состояния гомеотермии. В раннем возрасте при раздражении любого рецептивного поля, подобно тому как и в антенатальном периоде, сгибатели и разгибатели как передних, так и задних конечностей отвечают еще генерализованной реакцией без каких-либо признаков реципрокного торможения (рис. 1, б). В отличие от антенатального периода после рождения дыхательный центр уже исключается из одновременного аperiодичного участия в обобщенной реакции центров иннерва-

ции скелетных мышц (рис. 1, б). Первые признаки возникающей способности осуществлять реципрокное торможение мы обнаруживаем лишь после реализации позы стояния, а именно с 18—20-го дня. Эти данные были установлены нами в условиях как миографического, так и электрофизиологического анализа (24) (рис. 1, в).

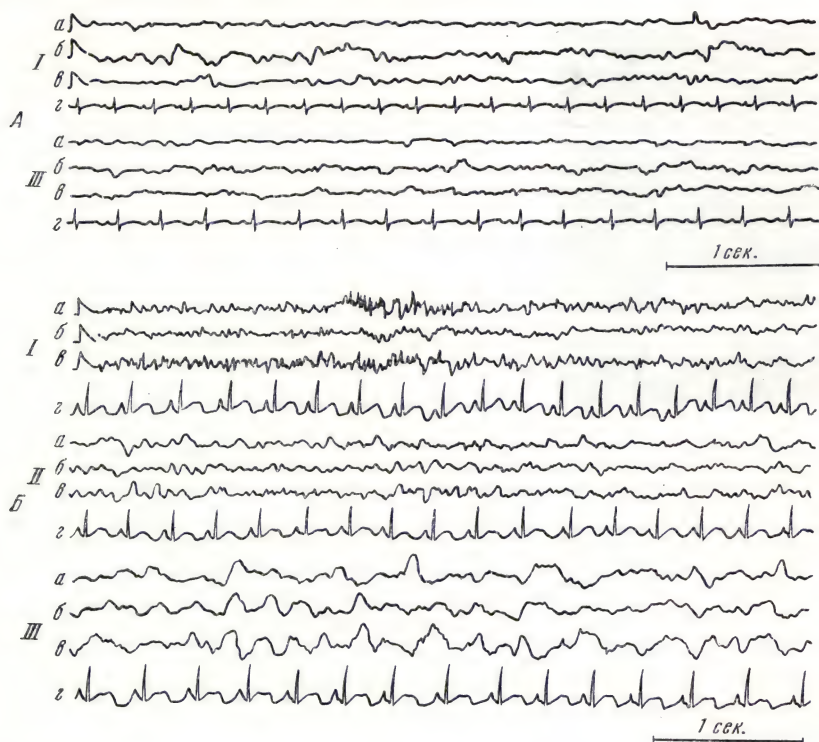


Рис. 2. Электроэнцефалограммы у щенка 8 дней (А); у щенка 30 дней (Б).
I — бодрствование; II — дремота; III — сон. а — лобная доля; б — теменная доля;
в — затылочная доля; г — электрокардиографическая регистрация деятельности сердца.

Специальные исследования позволили нам обнаружить, что до периода возникновения позы стояния центры иннервации мышц-антагонистов как передних, так и задних конечностей характеризуются еще однозначными показателями. Это выражается как в весьма близких или даже одинаковых величинах суммационного времени центров сгибателей и разгибателей, так и в близких величинах субординационной хронаксии на периферии (32).

В последнее время в нашей лаборатории было исследовано содержание ацетилхолинэстеразной активности в мышцах-антагонистах передней (*m. biceps*, *m. anconeus*) и задней (*m. semitendinosus*, *m. rectus femoris*) конечностей у собак в различные возрастные периоды. Определение ацетилхолинэстеразной активности производилось с помощью микрометода,

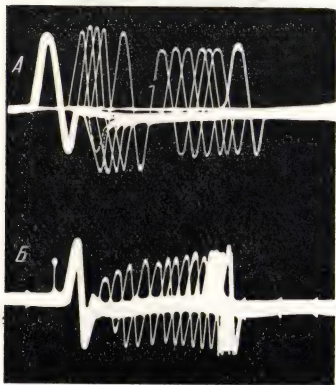


Рис. 3. Потенциалы действия икроножной мышцы при раздражении п. tibialis.

А — взрослая собака, выраженная экзальтационная фаза; Б — щенок однодневного возраста; экзальтационная фаза отсутствует.

описанного А. А. Покровским (29). Для анализа бралась средняя часть мышцы, в основном соответствующая месту вхождения в нее нерва. Холинэстеразная активность оценивалась в микромолях расщепленного ацетилхолина 1 г мышечной ткани. Каждая проба исследовалась 3 раза для проверки однозначности результатов.

В раннем возрасте отсутствуют какие-либо различия в величинах ацетилхолинэстеразной активности мышц-антагонистов. Так, в первые дни она равна для мышц-антагонистов передней конечности $3,06 \mu\text{M}$ ($\pm m = 0,31$). Начиная с 4-го дня, она значительно снижается и в возрасте 15 дней, т. е. еще до окончательного возникновения позы стояния, равна $0,82 \mu\text{M}$ ($\pm m = 0,17$) как в сгибателе, так и в разгибателе. Примерно те же цифры зарегистрированы и для мышц-антагонистов задних конечностей. Первые различия в величине ацетилхолинэстеразной активности, еще нерезко выраженные, возникают после 16—18 дней жизни и отчетливо закрепляются

с $2\frac{1}{2}$ —3 месяцев. Устанавливающиеся стабильные различия при этом характеризуются более высокой ацетилхолинэстеразной активностью в сгибателях по сравнению с таковой в разгибателях.

Приведенные материалы позволяют понять, почему в ранние возрастные периоды спинальные центры на раздражение различных рецептивных полей отвечают обобщенной двигательной реакцией без проявления каких-либо признаков реципрокного торможения.

В раннем возрасте отсутствует еще способность осуществления не только центрального реципрокного торможения в рефлекторной реакции спинальных центров мышц-антагонистов, но и способность осуществления периферического торможения на нервно-мышечном аппарате.

В ряде публикаций мы уже сообщали материалы, полученные в условиях как миографического, так и электрофизиологического анализа, позволившие установить невозможность реализации пессимального торможения на нервно-мышечном аппарате в ранние возрастные периоды. Эти

данные, как и исследования, посвященные особенностям рефрактерной фазы в различные возрастные периоды, позволили нам еще в 1939 г. прийти к заключению, что функция мионеврального синапса отсутствует до возникновения позы стояния, т. е. до 16—18 дней, и что окончательное оформление его происходит лишь к 2½—3 месяцам, когда у собаки полностью закрепляются координированные локомоторные акты в среде. В то время в литературе еще не было данных морфологических исследований, посвященных особенностям развития мионеврального синапса в онтогенезе. Первая публикация, принадлежащая W. L. Straus и G. Weddel (47) и относящаяся к крысам, появилась лишь в 1940 г. Позднее, в особенности исследованиями советских морфологов (15, 23, 28, 35), была установлена постепенность созревания мионеврального синапса и сравнительно позднее приобретение структурных черт, присущих взрослому организму.

Таким образом, заключение, сделанное нами на основе данных физиологического анализа, было позднее подтверждено данными морфологических исследований.

Какие же физиологические показатели свидетельствуют об отсутствии функции мионеврального синапса в ранние возрастные периоды?

Таковыми показателями являются: отсутствие экзальтационной фазы (рис. 3), следовой гиперполяризации (рис. 4) и феномена посттетанической активации (рис. 5), которые являются хорошо выраженными при непрямом раздражении мышцы в особенности с 2½—3 месяцев. На рис. 3 можно видеть не только отсутствие экзальтационной фазы в раннем возрасте, но и гораздо большую длительность абсолютной и относительной рефрактерной фаз в раннем возрасте по сравнению с длительностью их у взрослых.

На рис. 4 представлена регистрация монофазных потенциалов икроножной мышцы (индифферентный электрод на разрезе в области сухожилия) при одиночном раздражении п. tibialis. На рис. 5 показана амплитуда потенциала действия, регистрируемого с мышцы (при непрямом раздражении) до и после тетанической стимуляции. В раннем возрасте после тетанической стимуляции любой частотой, не вызывающей пессимума, амплитуда потенциала действия либо не меняется, либо

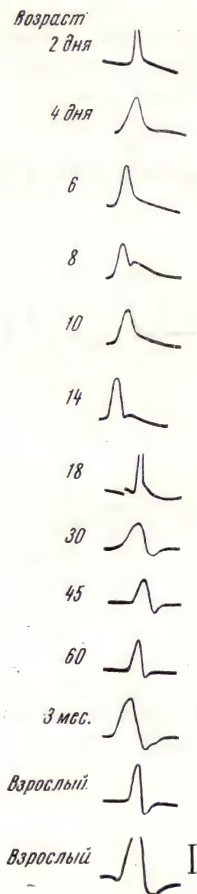


Рис. 4. Монофазные потенциалы действия икроножной мышцы у собак в различные возрастные периоды (цифрами слева указан возраст). Первые признаки следовой гиперполяризации можно видеть с 18-го дня.

в большинстве опытов становится ниже исходной. У взрослых после тетанической стимуляции частотой, вызывающей истинный пессимум, амплитуда потенциала действия мышцы увеличивается в среднем на 30%. Ввиду крайней важности вопроса для дополнительной характеристики особенностей развития мионеврального синапса в процессе постнатального онтогенеза мы обратились к измерению коэффициента нелинейных искажений на нервно-мышечном аппарате. В радиотехнической практике

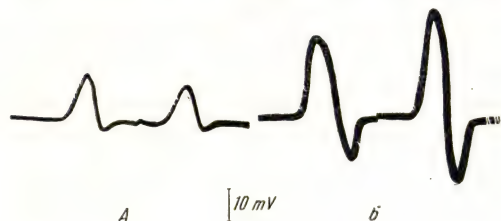


Рис. 5.

А — потенциалы действия микрожной мышцы при тетаническом раздражении п. tibialis у щенка двухдневного возраста. Исходный потенциал и после тетанизации (90 гц). Посттетаническая активация отсутствует; Б — то же у взрослой собаки. Посттетаническая активация хорошо выражена.

определение нелинейных искажений производят на звуковых частотах. В своих измерениях мы также использовали звуковую частоту в 10 кГц. При измерении по этому методу к нервно-мышечному аппарату (один электрод на нерве — в месте вхождения его в мышцу, другой — на экваторе мышцы) подводят синусоидальное напряжение звуковой частоты. На выходе получают не только колебание подведенной частоты, но и ряд его гармоник. Коэффициент нелинейности определяется отношением эффективного напря-

жения искаженного сигнала к эффективному напряжению всех высших гармоник, имеющих в искаженном сигнале, и выражается следующей формулой.

$$K_2 = \frac{\sqrt{U_2^2 + U_3^2 + \dots U_m^2 + \dots}}{\sqrt{U_1^2 + U_2^2 + \dots U_m^2 + \dots}},$$

где $U_1, U_2, U_3 \dots U_m$ — соответственно эффективные значения напряжений основной частоты, 2-й, 3-й и т. д. гармоник исследуемого колебания. Этот метод, по-видимому, в физиологии используется нами впервые. Установлено, что до 16—18 дней, т. е. до начала возникновения позы стояния, коэффициент нелинейных искажений, выраженный в процентах, равен 0,0%. С 18-го дня до 2¹/₂—3 месяцев он делается равным в среднем 0,16% ($\pm 0,02$). С 2¹/₂—3 месяцев он постепенно приближается к коэффициенту нелинейных искажений у взрослых, а именно 1,5% ($\pm 0,26$). Полученные данные не только позволили убедиться дополнительно в отсутствии функции мионеврального синапса по крайней мере до возникновения позы стояния, но и позволили достаточно оценить постепенность и степень созревания его в процессе дальнейшего развития.

В специальном разделе исследований, посвященном анализу особенностей осуществления курарезации в ранние возрастные периоды, обнаружены следующие факты. При подкожном введении кураре в определенной дозе не только у щенков раннего возраста, но у плодов в последнюю треть беременности полностью исчезают рефлекторные реакции на раздражение различных рецептивных полей кожной поверхности. Вместе с тем при раздражении периферического отрезка нерва полное блокирование импульсации происходит лишь после 16—18-го дня жизни. Эти данные также свидетельствуют об отсутствии функции мионеврального синапса до возникновения позы стояния. Полученные данные позволили убедиться, что отсутствие функции мионеврального синапса в ранние возрастные периоды является не выражением несовершенства, как можно было бы думать, но, напротив, весьма важной формой адаптации, исключающей возможность блокирования постоянной импульсации довольно высокой частоты из нервных центров. С момента возникновения позы стояния, когда обнаруживаются первые еще нерезко выраженные признаки функционального созревания мионеврального синапса, последний начинает блокировать естественную, постоянно идущую, импульсацию из нервных центров. По мере дальнейшего созревания мионеврального синапса блокирование делается все более и более выраженным и оно становится почти полным с 2¹/₂—3 месяцев, когда у собак и волков выросшее потомство полностью становится самостоятельным. С момента возникновения блокирующей функции мионеврального синапса скелетные мышцы освобождаются от выполнения функции химической терморегуляции и тем самым впервые приобретают способность к осуществлению специфических анимальных функций. Это имеет место после возникновения позы стояния, когда впервые организуется то состояние, которое в физиологии принято связывать с понятием покоя, при котором мышцы находятся в пессимальном расслаблении. Структурным механизмом организации покоя на периферии является, как ясно из приведенного выше, созревание специального промежуточного звена — мионеврального синапса. Последнее, как показали исследования нашей лаборатории, является важнейшим механизмом, обеспечивающим постепенное снижение энергетических затрат (в состоянии покоя) на единицу массы тела в процессе роста организма. Это снижение, вопреки тому, что следовало бы ожидать, на основании закона М. Рубнера, начинается не с периода новорожденности, а с периода возникновения позы стояния.

Среди физиологов неоднократно возникал вопрос: не является ли торможение, получаемое на нервно-мышечном аппарате, всего лишь лабораторным фактом и какой смысл возникновения мионевральных синапсов в скелетных мышцах, если реципрокное торможение, обеспечивающее координированную деятельность скелетных мышц, обеспечивается уже в нервных центрах, а не на периферии? Данные наших исследо-

ваний позволяют прийти к заключению, что физиологическое значение образующихся и постепенно созревающих мионевральных синапсов заключается в создании механизма организации покоя и в связи с этим обеспечения постепенного, все увеличивающегося в процессе роста снижения энергетических затрат на единицу массы тела.

Создание механизмов для пессимального расслабления скелетных мышц является, однако, лишь одним из компонентов, а именно перифе-

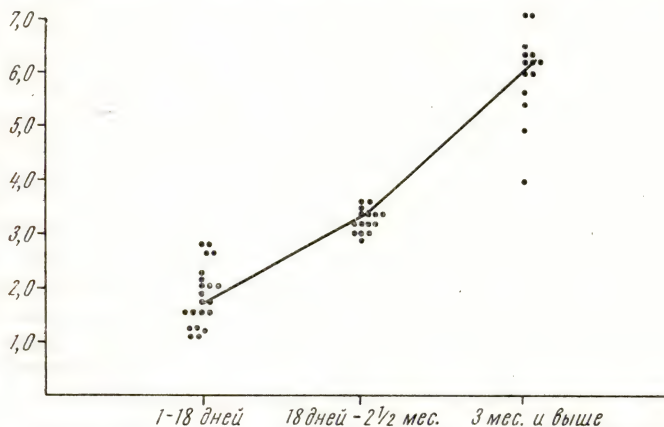


Рис. 6. Изменения коэффициента поляризации скелетных мышц у собак в онтогенезе. На ординате — коэффициент поляризации, на абсциссе — возраста.

рическим, в системе организующегося покоя. Другой существеннейший компонент в организации покоя, а именно центральный, связан с механизмом образования истинного сна. Последний также возникает после реализации позы стояния. В некоторых публикациях мы уже частично указывали, что механизм возникновения естественного, истинного сна, свойственного более поздним этапам онтогенеза, также связан с созреванием специального промежуточного звена. Звено это по отношению к коре больших полушарий или, точнее, по отношению к таламокортикальной системе локализуется в ростральном отделе ретикулярной формации ствола мозга.

С момента возникновения электроэнцефалографических различий в сонно-бодрственном цикле во время сна кора больших полушарий позитивируется, а во время бодрствования негативируется. Факты, свидетельствующие о позитивировании, т. е. о повышении уровня поляризации

коры больших полушарий во время сна, были опубликованы нами в 1956 г. и позднее были подтверждены в исследованиях Caspers и Schulze (39) и Г. Н. Сорохтина (37).

Что же достигается созреванием промежуточных звеньев, т. е. структурных механизмов торможения, обеспечивающих организацию покоя? Скелетные мышцы начинают приобретать все более и более возрастающие аналектротонические свойства, что выражается в постепенном

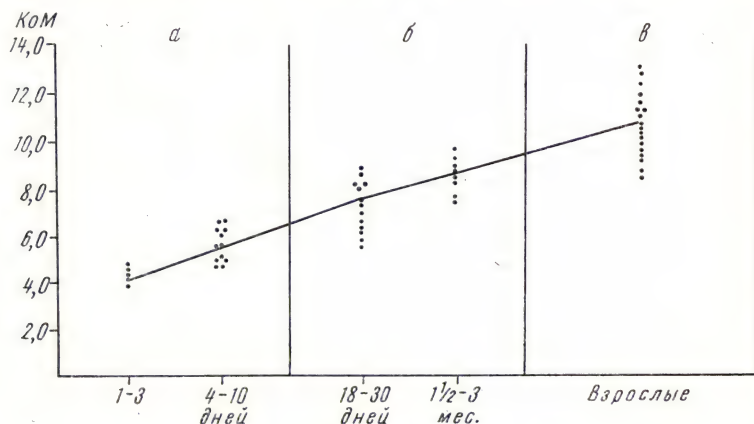


Рис. 7. Изменения импеданса коры больших полушарий у собак в онтогенезе. На ординате — величина импеданса на низких частотах (в килоомах).

а — I возрастная группа; *б* — II возрастная группа; *в* — III возрастная группа.

повышении уровня их поляризации. Последнюю мы оценивали по величине импеданса, определявшегося на низких (звуковых) и высоких частотах, что позволяло определять коэффициент поляризации.

Первое, выраженное повышение коэффициента поляризации имеет место с 16—18-го дня, а затем, еще более значительно выраженное, с 2¹/₂—3 месяцев (рис. 6). То же самое обнаружено и для коры больших полушарий, приобретающей выраженные аналектротонические черты также после возникновения позы стояния. На коре поляризация оценивалась определением импеданса только на звуковых частотах (рис. 7).

Мы уже сообщали о роли соответствующего развития скелетных мышц после возникновения позы стояния в качестве механизма, обуславливающего торможение дыхательного центра и тем самым возможность осуществления постепенного урежения естественного ритма дыханий в процессе постнатального онтогенеза. Мы также сообщали о роли скелет-

ной мускулатуры в механизме возникновения тонуса блуждающего нерва опосредованно, через урежение естественного ритма дыханий.

Возникновение тонуса блуждающего нерва обуславливает не только постепенное урежение естественного ритма сердца. Особенно важно то, что наряду с этим миокард также приобретает анэлектротонические черты, постепенно возрастающие в связи с усилением степени тонуса блуждающего нерва и прогрессирующим урежением естественного ритма

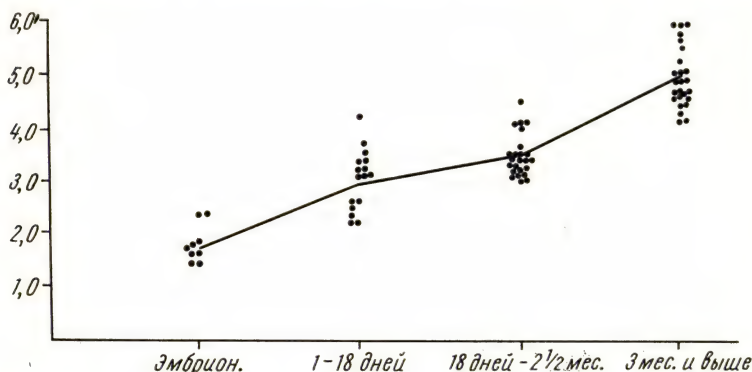


Рис. 8. Изменения коэффициента поляризации миокарда у собак в онтогенезе. На ординате — коэффициент поляризации.

сердца в процессе постнатального онтогенеза. На рис. 8 демонстрируется изменение коэффициента поляризации, начиная с антенатального периода до взрослого состояния.

Таким образом, организация покоя опирается на возникновение в процессе онтогенеза специальных механизмов торможения по отношению к деятельности не только скелетных мышц и коры больших полушарий, но и дыхательной, и сердечно-сосудистой систем. При этом под влиянием возникающих тормозящих влияний соответствующие системы — скелетные мышцы, кора больших полушарий, миокард — приобретают характеристики, связанные с возможностью реализации истинного пессимума.

Немного замечаний по поводу истинного пессимума. Как уже сообщалось в соответствующих публикациях (13), речь идет о том, что при непрямом раздражении мышцы, уже при сравнительно небольшом превышении оптимальной частоты, блокирование импульсации в промежуточном звене индуцирует в самой мышечной ткани электропозитивность, т. е. анэлектротонические черты, сочетающиеся с накоплением энергии

ческих ресурсов. Это выражается в снижении в мышечной ткани содержания неорганического фосфора и молочной кислоты. Отметим, кстати, что истинный пессимум не представляет собой пресинаптической формы торможения, так как оно возникает при частоте, близкой к оптимальной. Описываемая для нервно-мышечного препарата лягушки пресинаптическая форма торможения, получаемая лишь при высокой частоте стимулов, представляет собой, по-видимому, лабораторный феномен, а не естественное физиологическое явление.

Таким образом, истинный пессимум или действительное торможение представляет собой такую форму задержки деятельности, при которой реагирующая система отвечает анаболической реакцией. Именно этим действительное торможение отличается от других форм задержки, подавления или угнетения деятельности реагирующей системы, при которой развиваются не анаболические, а, напротив, прогрессирующие катаболические процессы. Так, по отношению к мышце это имеет место при неистинном пессимуме, когда в случае непрямого раздражения используется высокая частота стимулов (150 в секунду и выше), при прямом ее раздражении и перфузии ее альтерирующими растворами. В этих случаях образуется уже не анаэлектротоническое, а катэлектротоническое состояние, т. е. развивается прогрессирующая электронегативность, сочетающаяся со снижением и истощением энергетических ресурсов. Анаэлектротоническое состояние, характеризующееся накоплением энергетических ресурсов, является фактором или физиологическим механизмом отрицательной энтропии.

Катэлектротоническое состояние, характеризующееся избыточными тратами, своевременно не компенсируемыми, и истощением энергетических ресурсов, является фактором положительной энтропии. Более подробно мы останавливаемся на этом вопросе в других сообщениях в связи с анализом физиологических механизмов, определяющих продолжительность жизни у разных видов млекопитающих (11).

Итак, действительное торможение или то, что мы называем истинным пессимумом, представляет собой реакцию, характеризующуюся анаболическими чертами. В связи со сказанным считаю своим долгом сделать несколько исторических справок.

Анаболическую теорию торможения принято связывать с именами E. Hering (41) и W. Gaskell (40). Между тем обоснование анаболической теории торможения еще до E. Hering было начато И. М. Сеченовым. В 1868 г. И. М. Сеченов открыл явление, которое много позднее Ch. Sherrington (46) описал под названием rebound after inhibition. Явление это, как известно, и привлекается для обоснования анаболической теории торможения. Хотя в 1908 г. Н. Е. Введенский и А. А. Ухтомский (18) в совместной работе обозначили это явление сеченовским рефлексом, оно все же продолжает связываться с именем Ch. Sherrington. В 1882 г.

И. М. Сеченов установил новые факты в опытах уже не на спинном, а на продолговатом мозге, относящиеся к обоснованию анаболической теории торможения. А в 1901 г. в специальном замечании к статье С. И. Мельцера И. М. Сеченов следующим образом формулировал свои представления о природе торможения: «...явления последействия (в связи с задерживающим влиянием раздражения афферентного нерва. — И. А.) имеют такой характер, как если бы во время торможения происходило накопление энергии в моторных центрах продолговатого мозга и эта энергия превращается в движение взрывного характера тотчас же, как только прекращен процесс, тормозящий их разряд» (45). В этом же смысле знаменитый физиолог оценивал и явление вагусного торможения на сердце. С именем И. М. Сеченова обычно связывается открытие тормозящих центров. Между тем гораздо более крупной заслугой И. М. Сеченова в истории физиологии является обоснование им анаболической теории торможения. Этот кардинальнейший факт до сего времени не признан не только за рубежом, но и в нашей отечественной литературе.

Явление, описанное нами под названием истинного пессимума, впервые было открыто по отношению к центрам И. М. Сеченовым. Как известно, Н. Е. Введенский не принимал анаболическую теорию торможения. Крупнейшая заслуга Н. Е. Введенского в том, что им было открыто значение промежуточного звена — синапса в механизме осуществления торможения. Явление блокирования импульсации в промежуточном звене Н. Е. Введенский связывал с негативностью, которая, как он полагал, развивается и в эффекторном органе.

Представление о торможении как о катаболическом процессе не только в промежуточном звене, но и в самом эффекторном органе создает трудности для полного принятия теории торможения Н. Е. Введенского во всех ее аспектах.

Приведем еще одну справку. В истории физиологии роль синапса в механизме осуществления процессов возбуждения и торможения на периферии впервые была открыта Н. Е. Введенским (16, 17). Лишь много позднее Ch. Sherrington развил и обосновал идею Н. Е. Введенского о роли синапса для понимания механизмов осуществления процессов возбуждения и торможения в нервных центрах. Эта кардинальнейшая заслуга Н. Е. Введенского также ждет своего заслуженного и достойного признания.

В заключение вновь обратимся к спинальному реципрокному торможению. Выше указывалось, что до реализации позы стояния реципрокное торможение не регистрируется. Каковы причины невозможности реализации реципрокного торможения в ранние возрастные периоды? В специальном исследовании была поставлена задача изучить особенности осуществления моно- и полисинаптических рефлексов спинного мозга с целью подойти к решению некоторых вопросов, относящихся к понима-

нию особенностей деятельности центральных синаптических структур в ранние возрастные периоды и к пониманию механизмов генеза реципрокного торможения. На децеребрированных собаках, начиная с первых дней жизни, с передних корешков спинальных сегментов L₆, L₇, S₁ и иногда S₂ регистрировались потенциалы действия, моно- и полисинаптические разряды. Последние вызывались раздражением центральных отрезков малоберцовых нервов одиночными стимулами от электронного двухканального стимулятора «Мультистим» фирмы Диза. Кондиционирующий стимул с контралатерального нерва предшествовал тестирующему стимулу с ипсилатерального нерва на различные интервалы времени. Прежде всего обратим внимание на особенности осуществления моно- и полисинаптических ответов в различные возрастные периоды (рис. 9). В то время как моносинаптический потенциал действия хорошо выражен с первых дней жизни, полисинаптический разряд является столь слабо выраженным, что некоторые исследователи (42) вообще отрицали его наличие в первые дни жизни (исследования, проведенные на котятках).

Полученные материалы позволяют сделать следующие заключения. Начиная с 3 месяцев длительность полисинаптического разряда равна 20—25 мсек, а амплитуда—1000—1200 мкв. Латентный период для моносинаптического ответа равен 3—3,5 мсек, а для полисинаптического—4—5 мсек. В этом возрасте, как известно, хорошо выражено как моносинаптическое, так и полисинаптическое торможение.

У щенков в возрасте до 8 дней длительность полисинаптического разряда не превышает 9—12 мсек, а амплитуда стала столь незначительна, что величина ее лишь в отдельных случаях достигает 200—250 мкв. Ла-

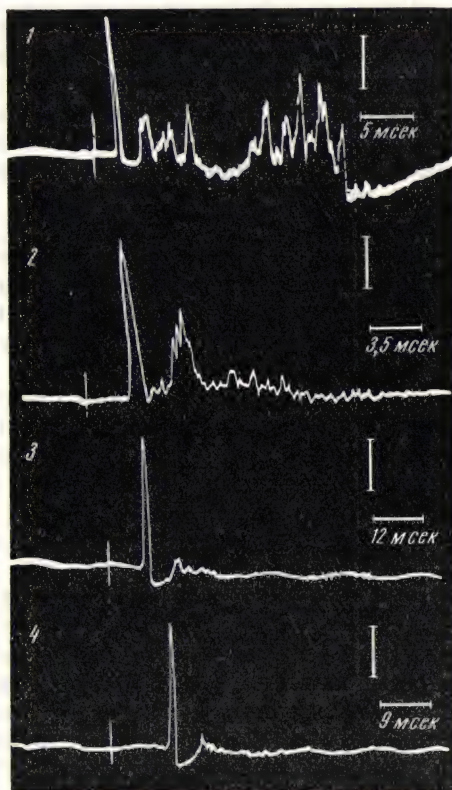


Рис. 9. Особенности моно- и полисинаптических разрядов передних корешков спинного мозга в ответ на раздражение ипсилатерального п. peroneus.

1 — взрослая собака; 2 — щенок 25 дней; 3 — щенок 5—8 дней; 4 — щенок 2 дней жизни.

тентный период для моносинаптического ответа равен 9—10 мсек, а для полисинаптического — 18—20 мсек. Оценка столь низкоамплитудной величины полисинаптического разряда является весьма важной. Иначе мы не смогли бы понять возможность осуществления рефлекторных двигательных реакций при раздражении кожных рецепторов, которые можно наблюдать уже у плодов, задолго до их рождения. В возрасте до 8 дней отсутствует не только поли-, но и моносинаптическое торможение. Начиная с 8 дней постепенно увеличивается длительность полисинаптического разряда и его амплитуда; постепенно укорачивается длительность латентного периода для моно- и полисинаптического ответов. Сколько-нибудь выраженное полисинаптическое торможение можно наблюдать лишь после 16—18-го дня жизни. Как известно, согласно Дж. Экклсу (38), спинальное торможение, как постсинаптическое, так и пресинаптическое, осуществляется при обязательном участии специального вставочного нейрона (бинейронная теория торможения). Таким образом, для осуществления не только периферического, но и центрального, координационного торможения требуется участие специального промежуточного звена.

Приведенные материалы свидетельствуют о том, что до возникновения позы стояния соответствующие промежуточные звенья в спинном мозге еще не созрели. Отсюда естественно понять невозможность реализации реципрокного торможения при полисинаптических рефлексх в раннем возрасте.

Итак, полученные данные позволяют прийти к следующему заключению. В процессе онтогенеза на определенном этапе возникают две формы торможения. Одна из них обеспечивает организацию покоя и естественного истинного сна. Другая форма — координационное или так называемое реципрокное торможение, используемое организмом уже не в состоянии покоя, а при осуществлении разнообразных рабочих, биологических актов в среде. Существенно обратить внимание на следующее. Даже при осуществлении кратковременно протекающего реципрокного торможения при локомоторных актах в тормозимом антагонисте, как показали исследования Г. Н. Сорохтина (37), развивается электропозитивность.

Так как электропозитивность сочетается с накоплением энергетических ресурсов, естественно понять возможность и значение реакции rebound after inhibition.

Еще в 1955 г. мы обратили внимание на то, что торможение не является процессом *suī generis*, параллельно существующим с процессом возбуждения, с которым оно якобы образует единство противоположностей. Вопреки принятым представлениям, в особенности в школе И. П. Павлова, торможение не может распространяться или иррадиировать.

Для осуществления задержки деятельности, т. е. того, что принято называть торможением, необходимо созревание в процессе онтогенеза специального механизма — структурного и физиологического. В качестве структурного предполагается созревание специального промежуточного звена с характеристиками низкой лабильности, в качестве физиологического — образование в этом звене стационарного очага возбуждения с признаками негативности, вследствие чего по ту сторону звена индуцируется электропозитивность, сочетающаяся с накоплением энергетических ресурсов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аджимолаев Т. А. Труды 5-й научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. Изд. АПН РСФСР. М., 1962, 190.
2. Аджимолаев Т. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963, 2, 3.
3. Аджимолаев Т. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963, 3, 11.
4. Аджимолаев Т. А., Гаврилов В. В. Доклады АН СССР, 1962, 147, 981.
5. Аршавский И. А. Вестник Ленинградского университета, 1950, 9, 62.
6. Аршавский И. А. Успехи современной биологии, 1956, 41, 2, 193.
7. Аршавский И. А. Гагские беседы. Тбилиси, 1956, 2, 267.
8. Аршавский И. А. Вестник АМН СССР 1960, 8, 41.
9. Аршавский И. А. Труды научной конференции, посвященной памяти Н. Е. Введенского, Вологда, 1962, 98.
10. Аршавский И. А. Труды Научно-исследовательского института биологии и биологического факультета Харьковского университета. «Проблемы возрастной физиологии и биохимии». Харьков, 1962, 184.
11. Аршавский И. А. Труды I и II совещаний по вопросам старости и долголетия. Проблема долголетия. Изд. АН СССР. М., 1962, 51.
12. Аршавский И. А. Вопросы антропологии. М., 1963, 15, 21.
13. Аршавский И. А., Кондрашова М. И. Физиологический журнал СССР, 1959, 45, 2, 194.
14. Аршавский И. А., Розанова В. Д. Физиологический журнал СССР, 1939, 6, 629.
15. Бабак О. М. Труды III научной конференции по возрастной физиологии, морфологии и биохимии. Изд. АПН РСФСР. М., 1959, 459.
16. Введенский Н. Е. О соотношениях между раздражением и возбуждением при тетанусе. СПб, 1886.
17. Введенский Н. Е. Возбуждение, торможение и наркоз. СПб, 1901.
18. Введенский Н. Е., Ухтомский А. А. Работы физиологической лаборатории Санкт-Петербургского университета, т. III. Труды Санкт-Петербургского общества естествоиспытателей, 1908, т. 39, 2.
19. Гохблит И. И. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1958, 46, 7, 30.
20. Гохблит И. И. В сб.: Вопросы физиологии и патологии центральной нервной системы человека и животных в онтогенезе. М., 1961, 94.
21. Гохблит И. И. Труды V научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. Изд. АПН РСФСР. М., 1962, 113.
22. Гохблит И. И., Корниенко И. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1960, 49, 2, 26.

23. Деканосидзе Т. И. В сб.: Вопросы физиологии и патологии центральной нервной системы человека и животных в онтогенезе. М., 1961, 217.
24. Еникеева С. И. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1944, 17, 6, 33.
25. Еникеева С. И. В сб.: Физиология и патология дыхания, гипоксия и оксигенотерапия. Изд. АН УССР, 1958, 36.
26. Еникеева С. И. В сб.: Вопросы физиологии и патологии центральной нервной системы человека и животных в онтогенезе. М., 1961, 43.
27. Еникеева С. И., Розанова В. Д. Сборник трудов, посвященный 65-летию со дня рождения А. Д. Сперанского. М., 1954, 84.
28. Мавринская Л. Ф. Труды III научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. Изд. АПН РСФСР. М., 1959.
29. Покровский А. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, 51, 6, 99.
30. Розанова В. Д. Физиологический журнал СССР, 1938 (а), 25, 4, 391.
31. Розанова В. Д. Физиологический журнал СССР, 1938 (б), 25, 4, 403.
32. Розанова В. Д. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1944, 17, 4—5, 36.
33. Розанова В. Д. Труды III научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. Изд. АПН РСФСР, 1959 (а), 314.
34. Розанова В. Д. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1959 (б), 47, 6, 62.
35. Семенова Л. К. Труды 1-й научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. Изд. АПН РСФСР, 1954, 157.
36. Сеченов И. М. Врач, 1882, 3, 42, 43, 44, 45.
37. Сорохтин Г. Н. В сб.: Проблемы лабильности, парабриоза и торможения. М., 1962, 215.
38. Экклс Дж. Физиология нервной клетки. ИЛ, М., 1959.
39. Caspers H., Schulze H. Pfl. Arch. f. Physiol., 1959, 270, 103.
40. Gaskell W. H. Cruman Lecture; Phil. Trans., 1882, 993.
41. Hering E. S. B. Akad. Wiss. Wien, 1872—1874, 66, Abt. III.
42. Malcolm J. L. Problems of Physiol. of the pre-weaning Period in Man and Mammals. Liblice, 1956, 41.
43. Сеченов И. М. Ueber die electrische und chemische Reizung der Sensiblen Rückenmarksnerven des Frosches. Graz, 1882, 69.
44. Сеченов И. М. Pfl. Arch. f. Physiol., 1882, 27.
45. Сеченов И. М. Le Physiologische Russe, 1901, 2, 31—33, 246.
46. Sherrington Ch. S. The Integrative Action of the Nervous System. New York, 1906.
47. Straus W. L., Weddel G. J. Neurophysiol., 1940, 3, 358.
48. Wedensky N. E. Comptes Rendus A. des Sc., 1891, N 3, 85.

О СПОСОБЕ КОДИРОВАНИЯ СИГНАЛОВ БОЛИ

В. М. ХАЮТИН

*Институт нормальной
и патологической физиологии
АМН СССР (Москва)*



Согласно взгляду, разделяемому в настоящее время многими исследователями, проявление боли, т. е. ощущение, сопровождающееся определенной эмоциональной окраской, и комплекс двигательных и вегетативных реакций возникают в ответ на импульсы особых, так называемых болевых, рецепторов. Поэтому постановка вопроса о способе кодирования сигналов боли может вызвать недоумение. В самом деле, если субъективные и объективные проявления боли обусловлены сигналами специфических болевых рецепторов, то кодирование таких сигналов необходимо для передачи информации только об интенсивности раздражения. А это, по словам Эдриана (11), осуществляется «простейшим видом кода», т. е. изменением частоты импульсов.

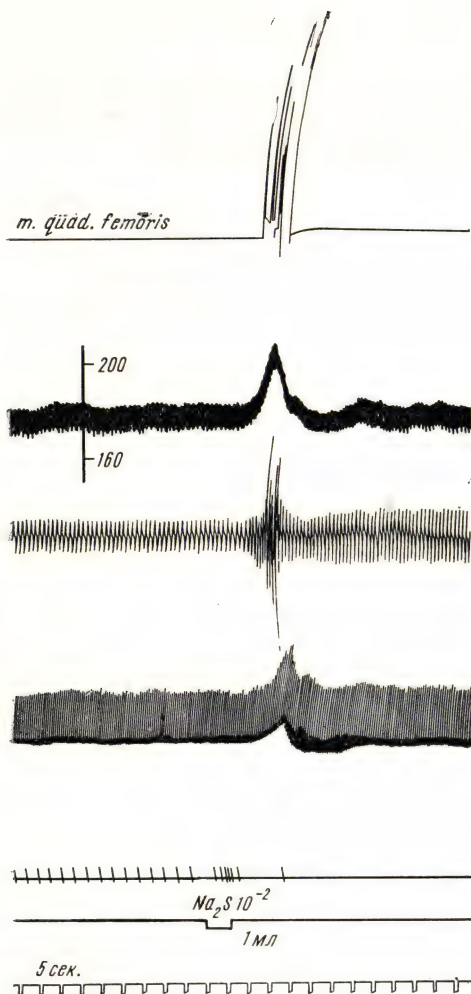


Рис. 1. Рефлекторные реакции при введении 1 мл 1% раствора Na_2S в сосуды перфузируемой кожи, сохраняющей нервную связь с организмом кошки (уретановый наркоз).

Сверху вниз: сокращение четырехглавой мышцы бедра, артериальное давление (ртутный манометр), дыхание, артериальное давление (мембранный манометр), отток перфузата из кожи, отметки раздражения и времени (5 секунд).

И все же некоторые излагаемые ниже факты заставляют думать, что сигналы о повреждающих раздражениях закодированы не только по этому принципу и что возникновение болевых реакций можно объяснить и без гипотезы об особых болевых рецепторах.

Свободные нервные окончания и болевые реакции. Если в артерию кожи задней конечности ввести определенные химические раздражители, например сернистый натрий, как в опыте, записи которого представлены на рис. 1, то на подобное раздражение животное отвечает быстро нарастающим повышением артериального давления, одышкой и циклическими сокращениями мышц конечностей. Так как вещества вводятся в кожный лоскут, который в сосудистом отношении изолирован и сохраняет с организмом животного только нервную связь, то все эти реакции рефлекторны (8).

Подобный принцип был разработан В. Н. Черниговским (9) и применен им для обнаружения и изучения рецепторов, находящихся в тканях внутренних органов и возбуждаемых химическими раздражителями. О наличии таких рецепторов во внутренних органах, коже и скелетных мышцах и судят по возникновению реакций, подобных записанным на рис. 1. Однако именно пример опытов с введением химических раздражителей в сосуды кожи особенно подчеркивает затруднения, возникающие при попытке определить, ка-

кие именно рецепторы возбуждаются химическими веществами и какие рецепторы ответственны за развитие соответствующих рефлексов.

В самом деле, при помощи регистрации потенциалов установлено, что введение в сосуды кожи ионов калия, ацетилхолина, никотина, гистамина, окситриптамина и брадикинина сопровождается появлением импульсов как в мякотных, так и в безмякотных чувствительных волокнах кожных нервов (15, 19, 22, 37). Перечисленные вещества вызывают появление импульсов в волокнах типичных кожных механорецепторов, реагирующих на давление, и в волокнах некоторых терморецепторов.

Тем не менее надо полагать, что интересующие нас рефлексy связаны с раздражением свободных нервных окончаний. Действительно, эти рефлексy возникают при введении всех указанных веществ не только в сосуды кожи, но и тонкого кишечника. А между тем именно в этом органе морфологи не обнаружили никаких других рецепторов, кроме свободных нервных окончаний (4, 5, 38, 33). Е. К. Плечкова (6) называет такие рецепторы «вездесущими», отмечая, что они имеются во всех внутренних органах, внутренностных, синовиальных и мозговых оболочках, коже и скелетных мышцах. К такому же выводу пришел Lim с соавторами (33). Но рецепторы, раздражение которых вызывает прессорные рефлексy, и должны быть вездесущими, поскольку подобные рефлексy возникают при раздражении любого внутреннего органа, кожи и мышц.

С другой стороны, как раз ветвящиеся свободные нервные окончания обычно считают болевыми рецепторами. Если к сказанному добавить, что названные выше вещества, будучи введены в кожу человека, вызывают у него болевое ощущение (31), то это, казалось бы, и является тем звеном, которое логически объединяет все факты. В самом деле, определенные вещества способны возбуждать свободные нервные окончания. При этом у животных развивается ряд рефлекторных реакций, а у человека, кроме того, и боль. Отсюда, казалось бы, следует, что рефлекторные реакции, возникающие у животных, представляют собой объективное проявление болевой реакции.

Ошибочность подобного сведения проблемы тканевой рецепции к болевым реакциям (26, 27, 32, 33, 24) заключается в игнорировании количественных отношений. Для того чтобы разобраться в истинных отношениях интероцептивной и болевой сигнализации, необходимо изучить количественную связь между интенсивностью раздражения и ответными реакциями организма.

Зависимость величины прессорных рефлексов от концентрации химических раздражителей (кривые доза-эффект). В опытах, предпринятых нами совместно с Л. А. Бараз и Р. С. Сониной (1, 2, 3, 7), была исследована зависимость прессорных рефлексов с рецепторов тонкого кишечника от концентрации 10 веществ, а именно хлоридов K, Rb, Cs, Li, Na и NH₄, а также ацетилхолина, никотина, гистамина и брадикинина.

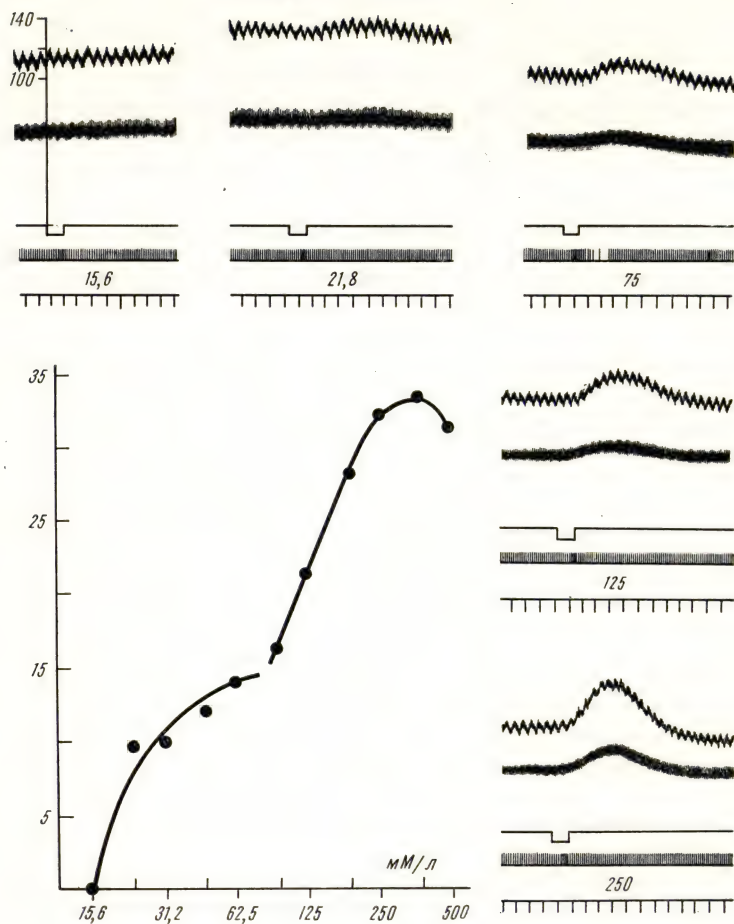


Рис. 2. Зависимость величины прессорных рефлексов от концентрации KCl, вводимого в сосуды тонкого кишечника.

На кимограммах (сверху вниз): артериальное давление (ртутный и мембранный манометры), отметки раздражения, отток каплей перфузата и времени (5 секунд). На графике: по ординате — величины рефлексов (в мм рт. ст.), по абсциссе (логарифмическая шкала) — концентрация KCl (в mM/l).

Опыты производили на кошках, наркотизированных уретаном и хлоралозой. Тонкий кишечник перфузировали раствором Рингера — Локка, в который вводили нарастающие дозы того или иного раздражителя.

Как ясно из рис. 2, величина рефлексов на артериальное давление, вызываемых КСл, в первом приближении пропорциональна логарифму

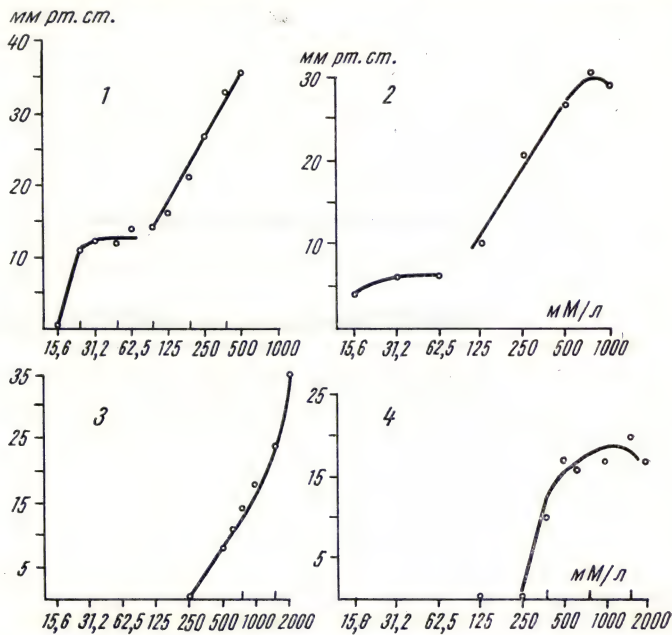


Рис. 3. Зависимость величины прессорных рефлексов (по ординате в мм рт. ст.) от концентрации хлоридов Rb (1), NH₄ (2), Na (3) и Li (4), вводимых в сосуды перфузируемого кишечника. Шкалы по абсциссе (концентрация в мМ/л) — логарифмические.

концентрации раздражителя. Однако кривая доза — эффект имеет сложный характер. Вначале рефлекс быстро нарастает, достигая при концентрации около 22 мМ/л¹ примерно 10 мм рт. ст. В диапазоне до 45 мМ/л они почти не возрастают, но когда концентрация превышает 62,5 мМ/л, возникает новое увеличение рефлексов.

¹ Указанные здесь и ниже концентрации относятся к растворам, вводимым в перфузат, а не к окончательной концентрации в тканях.

Аналогичные по форме кривые доза — эффект были обнаружены при исследовании раздражающего действия хлоридов двух других щелочных металлов — Rb и Cs, а также хлористого аммония (рис. 3, 1—2). Хотя действию каждого из этих веществ присущи некоторые специфические особенности, все же для всех них характерна S-образная форма

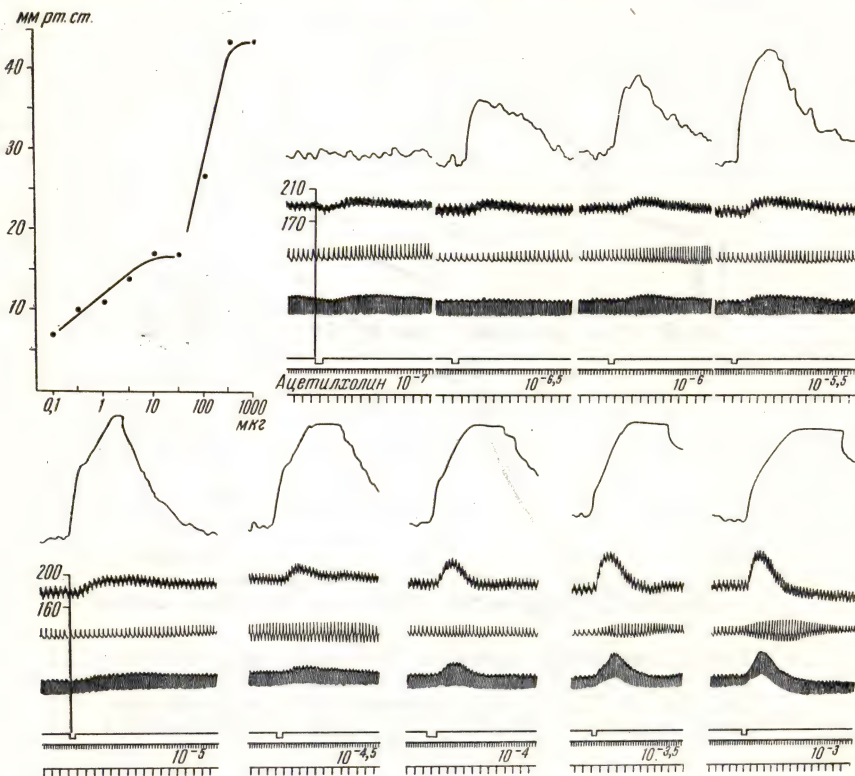


Рис. 4. Зависимость величины прессорных рефлексов от концентрации ацетилхолина, вводимого в сосуды перфузируемого тонкого кишечника.

Верхняя запись на кимограммах — моторика кишечника; остальные записи и график, как на рис. 2.

кривой доза—эффект. Необходимо особо подчеркнуть, что в определенной области концентраций наступает насыщение, т. е. состояние, при котором, несмотря на увеличение концентрации раздражителя, рефлекс не нарастают. Но как только достигается некоторая критическая величина кон-

центрации, происходит резкое, как бы скачком, усиление рефлексов. Однако на кривой доза — эффект, полученной в опытах с введением в сосуды тонкого кишечника NaCl, нет ни участка насыщения, ни вообще какого-либо излома. С увеличением концентрации ионов Na происходит только постепенное нарастание рефлексов (рис. 3, 3). Сходная кривая была получена также в опытах, в которых исследовалось раздражающее влияние LiCl. Правда, в этом случае при концентрациях, превышающих 1 М, обычно уже наблюдалось некоторое уменьшение рефлексов (рис. 3, 4).

Различие кривых доза — эффект для ионов K, Rb, Cs и NH_4 , с одной стороны, и ионов Na и Li — с другой, тем более примечательно, что кривые для органических веществ — ацетилхолина, никотина и брадикинина — оказались подобными кривой для ионов K.

На рис. 4 приведены кимограммы и график одного из опытов с введением в сосуды кишечника ацетилхолина. При увеличении дозы с 0,1 до 10 мкг рефлекс нарастает прямо пропорционально логарифму дозы. Пятикратное увеличение дозы с 10 до 50 мкг не приводит к дальнейшему усилению рефлексов. Однако когда доза ацетилхолина была увеличена еще в 2 раза, т. е. до 100 мкг, рефлекс снова увеличился.

Еще более резкий скачок заметен на графике одного из опытов, в которых исследовалось влияние брадикинина (рис. 5). Этот полипептид, обладающий исключительно высокой биологической активностью в отношении гладких мышц и проницаемости различных структур (35), оказался также одним из сильнейших раздражителей тканевых рецепторов. Пороговая доза имевшегося в нашем распоряжении синтетического брадикинина (фирмы «Сандоз») меньше 0,001 мкг. При увеличении дозы в 100 раз (до 0,1 мкг) рефлекс остается сравнительно небольшими, достигая всего 5—15 мм рт. ст. Но как только доза увеличивается еще в 5 раз, рефлекс резко возрастает. В данном опыте он увеличился с 10 до 42 мм рт. ст.

Два источника афферентных импульсов в рефлексогенной зоне. Если бы при повышении концентрации раздражителей происходил только постепенный рост рефлексов, это свидетельствовало бы о постепенном увеличении числа возбужденных афферентных элементов или частоты их

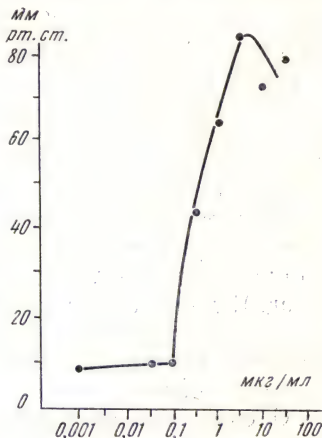


Рис. 5. Зависимость величины прессорных рефлексов от концентрации брадикинина, вводимого в сосуды перфузируемого тонкого кишечника.

разрядов. Но это справедливо для раздражающего действия только ионов Na и Li. Для всех других раздражителей характерен излом кривой доза—эффект, указывающий на существование критической величины концентраций, при которой происходит внезапное, как бы скачкообразное, усиление эффективности раздражения.

Существенно, что этой критической величине предшествует целая область концентраций, в которой рефлексy, достигнув 10—15 мм рт. ст., практически не увеличиваются. Существование области насыщения и наличие излома на кривых дозах—эффект указывают на то, что афферентная система неоднородна и состоит по меньшей мере из двух различных по своим свойствам источников (генераторов) афферентных сигналов.

Первый из них обладает, очевидно, большей чувствительностью, так как соответствующие рефлексy возникают уже при сравнительно малых концентрациях веществ. Однако эти рефлексy (назовем их рефлексами I рода) относительно малы и обычно не превышают 10—15 мм рт. ст. Второй источник сигналов включается при более высоких концентрациях раздражителей, т. е. является менее возбудимым. Тем не менее рефлексy, возникающие под влиянием импульсов из этого источника (рефлексy II рода), достигают в условиях наркоза в среднем 35—40 мм рт. ст., а у некоторых животных до 80 мм рт. ст. Ясно, что сигналы из второго источника оказывают значительно более сильное влияние на центральную нервную систему.

О свойствах афферентного потока при раздражении рецепторов и чувствительных волокон. Рассмотренные свойства источника рефлексy II рода, т. е. меньшая чувствительность к химическим раздражителям, но зато существенно большая эффективность его сигналов, приводят к мысли о том, что этим источником являются чувствительные волокна, которые по достижению критической концентрации подвергаются непосредственному раздражению химическими веществами.

Разумеется, что для непосредственного раздражения волокон необходима большая концентрация раздражителей, чем для возбуждения их рецепторных окончаний. Однако на первый взгляд далеко не очевидно, почему импульсы, возникающие на протяжении нервного волокна, должны обладать большей эффективностью, чем импульсы, передаваемые по этому же самому волокну от его окончаний.

Действительно, если мыслить в категориях одиночных рецепторов и одиночных волокон, то никаких различий обнаружить и не удастся. Иное дело, если иметь в виду совокупность рецепторов и их волокон.

Рассматривая такую совокупность, мы замечаем прежде всего, что момент возникновения импульса в каждом данном рецепторе никак не связан с моментами появления импульсов во всех других рецепторах. Единственным следствием увеличения концентрации раздражителя будет нарастание числа возбужденных рецепторов и частоты их импульсов вплоть

до максимального возбуждения всех рецепторов. Но и в этом состоянии каждый рецептор продолжает генерировать импульсы независимо от всех других, и потому даже максимальный поток импульсов от данной рецепторной зоны остается принципиально асинхронным.

Однако как только концентрация раздражителя станет достаточной для того, чтобы возбудить афферентные волокна непосредственно, в этот же момент поток импульсов приобретет новое качество — он окажется синхронным. Действительно, чувствительные волокна собраны в пучки, и уже это условие определяет синхронность возникновения импульсов. Когда вблизи такого пучка будет достигнута достаточная концентрация химического агента, импульсы возникнут сразу во многих волокнах.

Итак, если только химические вещества действительно способны раздражать чувствительные волокна, то при их непосредственном возбуждении в передаваемой информации появится новое качество — синхронность сигналов, и это может быть причиной возникновения рефлексов, которые мы обозначили как рефлексы II рода.

О непосредственном раздражении чувствительных волокон химическими веществами. Предположение о непосредственном раздражении чувствительных волокон было проверено в опытах, в которых химические раздражители достигали нервных волокон по артериальным сосудам (т. е. так же, как и в опытах с перфузией кишечника), но раздражать рецепторы кишечника не могли. Схема на рис. 6 поясняет методику опытов.

В брыжеечную артерию вблизи аорты (где артерия еще не окружена нервами) вставляли канюлю, приводящую перфузат. Регулируя просвет резиновой трубки, через которую оттекать перфузат (на рисунке не показана), создавали сопротивление оттоку перфузата, имитирующее сопротивление сосудов кишечника. Последний удаляли. Вводя в препарат брыжеечной артерии тушь, мы убедились, что она проникает в нервы, окружающие артерию, по 2—3 отходящим от нее тоненьким веточкам.

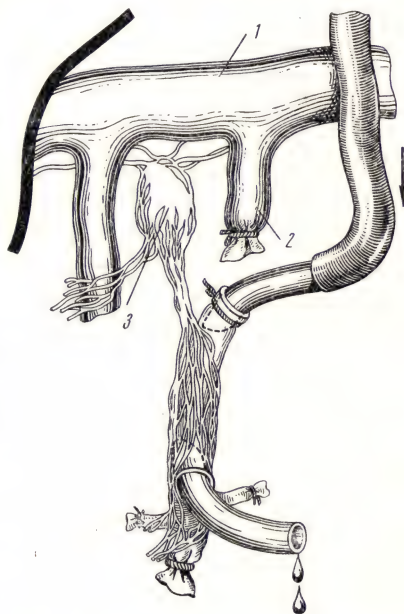


Рис. 6. Схема методики перфузии нервов, окружающих брыжеечную артерию.

1 — аорта; 2 — верхняя брыжеечная артерия; 3 — чревной и верхнебрыжеечные узлы.

На рис. 7 приведена запись одного из контрольных опытов в которых KCl вводили до и после перерезки нервных стволиков, идущих к чревному и верхнебрыжеечному узлам. После перерезки нервов гипертензивная реакция исчезла. Следовательно, она рефлекторна. Ни в одном из 11 таких же опытов введение в брыжеечную артерию KCl в concentra-

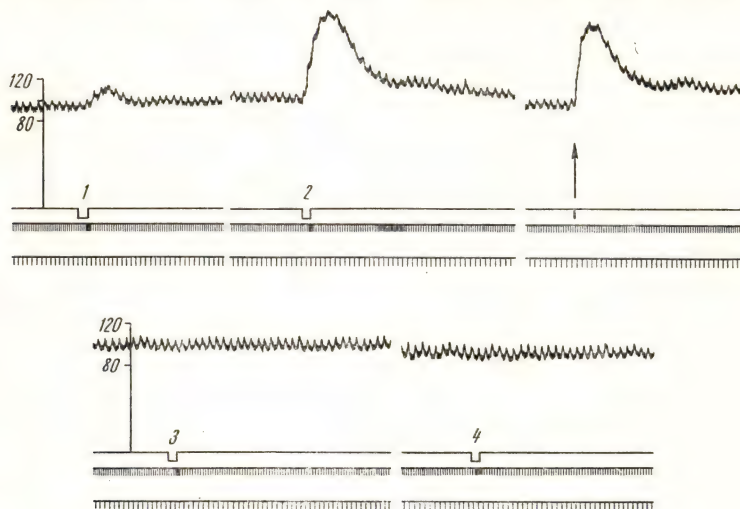


Рис. 7. Исчезновение прессорных рефлексов после перерезки нервных стволиков, идущих от солнечного сплетения к верхней брыжеечной артерии.

1,3 — введение в артерию 1 мл раствора KCl в концентрации 62,5 мМ/л; 2,4 — введение 1 мл раствора KCl в концентрации 125 мМ/л. Стрелка — момент перерезки нервов. Сверху вниз: давление в сонной артерии, отметки раздражения, отток капель перфузата и времени (5 секунд).

циях 15,6 и 31,2 мМ/л не вызывало рефлексов (рис. 8). Когда же концентрация увеличивалась еще в 2 раза, то во всех без исключения опытах возникал прессорный рефлекс. Но при этой концентрации—62,5 мМ/л — и наблюдается излом кривой, полученной в опытах с перфузией тонкого кишечника!

Как видно из кривых 1 и 2 (рис. 8), величины рефлексов на концентрации 62,5—500 мМ/л в обеих сериях опытов оказались статистически идентичными.

Таким образом, рефлексы I рода, возникающие при относительно низких концентрациях ионов K, наблюдаются только при введении этих ионов в сосуды кишечника. Очевидно, эти и только эти рефлексы обус-

ловлены раздражением тканевых рецепторов. В самом деле, если удалить рецепторное поле (как и происходило в опытах с перфузией брыжеечной артерии), то рефлексы на низкие концентрации ионов К не развиваются. Напротив, рефлексы II рода возникают при введении ионов К как в сосуды кишечника, так и в нервы, окружающие брыжеечную артерию. То же самое справедливо и для рефлексов, вызываемых NH_4Cl , при введении которого в брыжеечную артерию воспроизводится только вторая ветвь кривой доза — эффект, т. е. только рефлексы II рода.

В опытах с введением брадикинина в сосуды перфузируемого кишечника резкое усиление рефлексов наблюдалось при дозе 0,5 мкг. Именно с этой дозы брадикинин оказался эффективным и при введении в перфузируемую брыжеечную артерию.

Судя по излому кривой доза — эффект, ацетилхолин должен был бы вызывать непосредственное раздражение чувствительных волокон, начиная с дозы 10 мкг (рис. 9, а). Однако при введении в брыжеечную артерию эффективной оказалась лишь в 10 раз большая доза, а рефлексы — меньше, чем при введении соответствующих доз в сосуды кишечника (рис. 9, б).

Иные отношения были обнаружены в опытах с введением ионов Na и Li в брыжеечную артерию. Рис. 10 показывает, что кривые доза — эффект для каждого из этих ионов совершенно одинаковы, вводятся ли ионы Na или Li в сосуды кишечника или нервы, окружающие брыжеечную артерию.

Как понять все эти факты? Предположим, вопреки сказанному выше, что ионы или метаболиты, введенные в брыжеечную артерию, возбуждают не чувствительные волокна, а рецепторы этой артерии или нервов. Такие рецепторы, вообще говоря, найдены морфологами. Однако в нашем

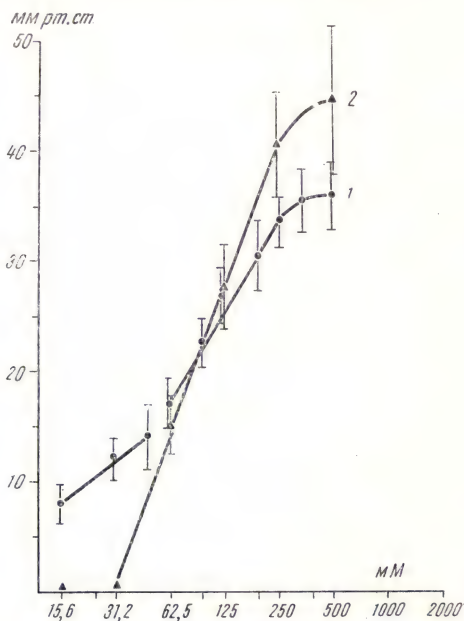


Рис. 8. Зависимость рефлекторного повышения артериального давления (по ординате, мм рт. ст.) от концентрации KCl (по абсциссе, мМ/л, логарифмическая шкала), вводимого в сосуды тонкого кишечника (1) и перфузируемую брыжеечную артерию. Отсутствие в последнем случае рефлексов на концентрации 15,6 и 31,2 мМ/л.

1 — средние данные из 10; 2 — данные из 11 опытов; вертикальные черточки — средняя ошибка средней.

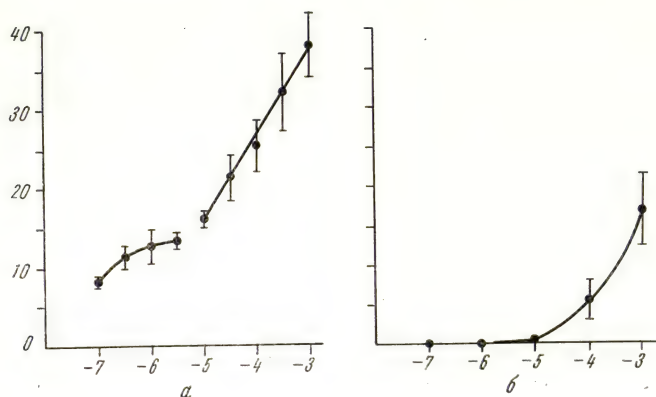


Рис. 9. Зависимость рефлекторного повышения артериального давления (по ординате, мм рт. ст.) от концентрации ацетилхолина (по абсциссе, мкг/мл), логарифмическая шкала), вводимого в сосуды тонкого кишечника (а) и перфузируемую брыжеечную артерию (б). а — средние данные из 6; б — данные из 20 опытов; вертикальные черточки — средняя ошибка средней.

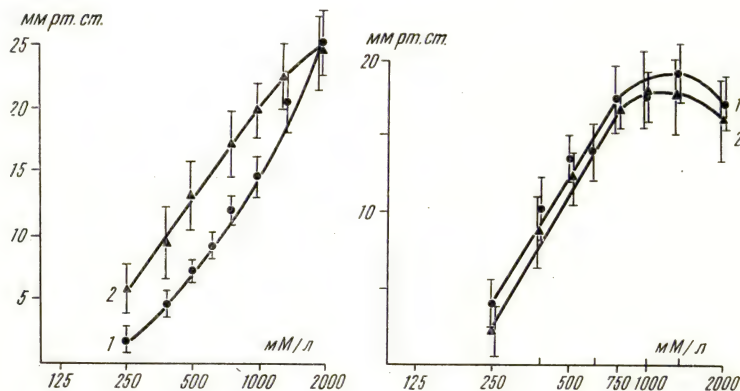


Рис. 10. Зависимость рефлекторного повышения артериального давления (по ординате, мм рт. ст.) от концентрации Na и Li (по абсциссе, мМ/л, логарифмическая шкала), вводимых в сосуды тонкого кишечника (1) и перфузируемую брыжеечную артерию (2). Вертикальные черточки — средняя ошибка средней.

случае это должны были бы быть рецепторы с несколько необычными свойствами.

По чувствительности к ионам, например Na и Li, они не отличались бы от рецепторов кишечника, а по чувствительности к ионам K уступали бы рецепторам кишечника в 4 раза, к ионам NH_4 — в 8 раз, к брадикинину — в 500 раз, к ацетилхолину — не менее чем в 10 000—100 000 раз. Еще более странно, что с этих гипотетических рецепторов, которых, очевидно, в рефлексогенной зоне брыжеечной артерии и ее нервов немного (во всяком случае, несравненно меньше, чем в тонком кишечнике), почему-то возникают столь же мощные рефлексy, как и с рецепторной зоны всего кишечника. Объяснить это решительно невозможно.

Более правдоподобно объясняет все эти факты предположение о непосредственном раздражении чувствительных волокон, возникающем при определенных концентрациях того или иного вещества. С этой точки зрения понятно прежде всего, почему раздражение маленькой области нервов достаточно для возникновения круто нарастающих мощных рефлексов II рода.

Как уже говорилось, химическое раздражение нервов, подобно электрическому, должно вызывать синхронизированный поток афферентных сигналов. Появление же в информации нового качества — синхронности сигналов — может быть связано с изменением ее биологической ценности и должно привести к организации качественно иного рефлекторного ответа.

Особенности действия отдельных веществ и проницаемость мембраны аксона. Различие концентраций одних и тех же веществ, при которых возникают рефлексy I и II рода, можно объяснить неодинаковыми свойствами мембраны свободного нервного окончания и соответствующего аксона, в частности, различием их проницаемости.

В пользу высказанного представления свидетельствуют некоторые особенности действия отдельных веществ. Судя по полному совпадению кривых доза—эффект, полученных при введении ионов Na и Li в сосуды кишечника и брыжеечные нервы, мембрана их чувствительных волокон должна обладать особо большой проницаемостью к ионам Na и Li. Действительно, Armett и Ritchie (12) сообщили о необычайно высокой проницаемости к этим ионам безмиелиновых, особенно чувствительных волокон. Мембрана этих волокон только в 4 раза менее проницаема к ионам Na по сравнению с ионами K, тогда как мембрана мышечного волокна — в 100 раз.

О том, что неодинаковая чувствительность окончаний и волокон к некоторым веществам связана в основном с различной проницаемостью их мембраны, свидетельствует увеличение возбудимости чувствительных волокон к раздражающему действию ионов K после воздействия на эти волокна брадикинина или ацетилхолина. Кривая 1 на рис. 11 отображает

зависимость величины прессорных рефлексов от концентрации ионов К, вводимых в брыжеечную артерию. После введения в нее брадикинина чувствительность афферентных волокон к раздражающему действию ионов К резко возрастает и становится такой же, какой обычно обладают только рецепторы. В этих условиях рефлекс с чувствительных волокон появляется при действии ионов К в концентрации 7,8 мМ/л, т. е. на 40 %

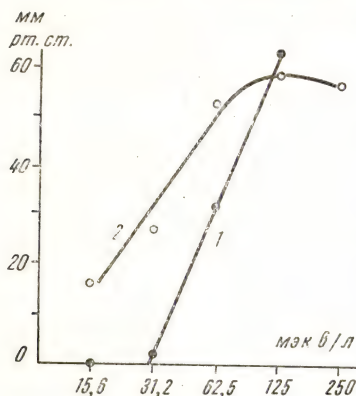


Рис. 11. Зависимость рефлекторного повышения артериального давления (по ординате, мм рт. ст.) от концентрации KCl (по абсциссе, мМ/л, логарифмическая шкала), вводимого в перфузируемую брыжеечную артерию, до (1) и после (2) воздействия на брыжеечные нервы брадикинином (в концентрации 50 мкг/мл). Средние данные двух опытов.

ных С волоконх селезеночных нервов (21). При этом участок мембраны, возбуждаемый ацетилхолином, находится где-то вблизи окончаний постганглионарных волокон в селезенке.

Рефлексы II рода и псевдоаффективная реакция. Итак, мы установили, что с одной и той же рефлексогенной зоны могут возникать прессорные рефлексы двух родов: одни в результате раздражения рецепторов, другие — вследствие непосредственного раздражения афферентных волокон. Этот факт имеет самое непосредственное отношение к способу кодирования болевых сигналов потому, что рефлексы II рода представляют собой один из компонентов реакции организма на ноцицептивные

большей, чем в растворе Рингера — Локка. Как уже отмечалось выше, брадикинин обладает выраженной способностью увеличивать проницаемость различных структур.

Такой же эффект, наблюдающийся после воздействия на брыжеечные нервы ацетилхолина, еще с большим основанием можно приписать увеличению проницаемости мембраны. Как известно, ацетилхолин увеличивает ионную проницаемость клеточных мембран, в частности, например, двигательных концевых пластинок, к ионам К. Подобное влияние ацетилхолина на чувствительные волокна брыжеечных нервов тем интереснее, что ацетилхолин, хотя и раздражает эти волокна, но не при таких концентрациях и не в такой степени, как это следовало бы ожидать, судя по кривой доза — эффект (см. рис. 9).

Возникновение рефлексов II рода при введении ацетилхолина в сосуды кишечника заставляет все же полагать, что мембрана более дистального отдела афферентных волокон обладает большей чувствительностью к ацетилхолину. В этой связи интересно, что ацетилхолин, введенный в селезеночную артерию, вызывает (начиная с дозы 10 мкг) появление антидромных разрядов в афферентных

раздражения, и только рефлексy I рода являются истинными интероцептивными рефлексами, обеспечивающими саморегуляцию функций.

Этот вывод основан на том весьма существенном обстоятельстве, что концентрации всех изученных нами веществ, достаточные для возбуждения чувствительных волокон и возникновения рефлексов II рода, совпадают с величинами пороговых концентраций этих же веществ, при которых у наркотизированных животных развивается так называемая псевдоаффективная реакция. Этим термином Шеррингтон (10) назвал комплекс рефлекторных реакций: «циклические движения разноименных конечностей, происходящие, как при ходьбе (иногда ходьба), поворот головы по направлению к раздражаемой точке, открывание рта, оттягивание губ и языка, движения усов, щелканье челюстью, нагибание головы, раскрытие век и расширение зрачков; гневное, и иногда жалобное рычание и вместе со всем тем кратковременный подъем кровяного давления». Подобный комплекс реакций, возникающих у децеребрированных на уровне таламуса животных при электрическом или механическом раздражении различных нервов (в том числе чревного), был назван псевдоаффективным, чтобы подчеркнуть, что при целостности мозга ноцицептивные воздействия могли бы вызвать у животных, кроме того, и «аффективную», болевую реакцию.

Как установили Моог с соавторами (34), введение в бедренную или плечевую артерию хлоридов щелочных металлов вызывает у легко наркотизированных кошек крик, циклические движения конечностей, резкую одышку, расширение зрачков, т. е. псевдоаффективную реакцию. Ее появление авторы объясняли раздражением болевых рецепторов. Однако приводимые ими величины пороговых концентраций моновалентных катионов (см. таблицу) соответствуют тем, которые достаточны для непосредственного раздражения чувствительных волокон.

Недавно Guzman, Braun и Lim (24) сообщили, что введение ацетилхолина, брадикинина, гистамина и серотонина в артерии конечностей, желудка, селезенки, кишечника или сердца вызывает у легко наркотизированных животных крик, диспноэ, циклические движения конечностей, повышение артериального давления. И эти авторы объясняют развитие псевдоаффективной реакции возбуждением болевых рецепторов. Однако дозы веществ, которые, по их данным, являются пороговыми для возникновения псевдоаффективной реакции (см. таблицу), совпадают с теми, в которых эти же вещества вызывают непосредственное раздражение чувствительных волокон и появление прессорных рефлексов второго рода¹.

¹ Единственное существенное различие относится к ацетилхолину и объясняется, по-видимому, тем, что в наших опытах это вещество не соприкасалось с кровью и не расщеплялось ее холинэстеразой.

Таблица 1

Пороговые концентрации веществ, вызывающих прессорный рефлекс с нервов кишечника, псевдоаффективную реакцию у животных и болевое ощущение с кожи у человека

(хлориды щелочных металлов в мэкв/л; метаболиты — в мкг/мл)

Вещества	Прессорный рефлекс с нервов	Псевдоаффективная реакция у животных			Болевое ощущение
	внутриартериальное введение			внутрикожное введение	
	наркоз			без наркоза	
	кошки	кошки	собаки	морские свинки	человек
KCl	31,2—62,5	47	125—250	—	31,8—45,2
RbCl	31,2—62,5	47	—	—	—
NH ₄ Cl	≥ 125	—	—	—	150
CsCl	< 450	450	—	—	—
LiCl	< 250	470	—	—	—
NaCl	< 250	510	—	—	300
Ацетилхолин	50	—	250—500	100—1 000	1 000
Брадикинин	0,5	—	1—2	10	—
Серотонин	—	—	50—100	1 000	100
Гистамин	10—100	—	50—100	100—1 000	100
Авторы	Л. А. Бараз, 1961а; Л. А. Бараз и В. М. Хаютин, 1961; Р. С. Со- нина, 1964	Moor a. oth., 1934	Guzman a. oth., 1962	Collier a. Lee, 1963	Lindahe, 1961

Из сказанного прежде всего следует, что рефлексy II рода, возникающие в результате непосредственного раздражения чувствительных волокон, есть один из компонентов псевдоаффективной реакции. Но если один из компонентов этой реакции развивается вследствие прямого раздражения чувствительных волокон, то и вся эта реакция в целом обусловлена раздражением не особых болевых рецепторов, а чувствительных волокон, скорее всего, тонких волокон Ад и безмиелиновых С волокон.

Существенно, что все вещества, вызывающие псевдоаффективную реакцию у наркотизированных животных, будучи введены в кожу человека, вызывают у него ощущение боли.

Более того, судя по данным Lindahl (31) (см. таблицу), концентрации каждого данного вещества, достаточные для возникновения у человека боли, соответствуют концентрациям этих же веществ, в которых они раздражают афферентные волокна.

Гипералгезия при воспалении. При нанесении веществ на основание вскрытого кожного волдыря, т. е. в условиях воспаления, болевое ощущение возникает при действии более низких концентраций веществ. Так, например, в этих условиях пороговое ощущение боли возникает при концентрации ионов К, равной 16 мМ/л (13). Этот факт интересно сопоставить с повышением чувствительности афферентных волокон к ионам К после воздействия на них брадикинина (см. рис. 11). Такое влияние брадикинина проявляется, начиная с концентрации 0,1 мкг/мл, которая сама по себе еще недостаточна для раздражения чувствительных волокон.

Не исключено, что возникновение гипералгезии при воспалении связано с повышением проницаемости мембраны чувствительных волокон к ионам К (а возможно и Na), вызываемым брадикинином или сходными с ним веществами (кининами). Предположение о сенсibiliзирующем влиянии брадикинина на обычно подпороговый раздражитель как причине гипералгезии при воспалении высказал Horton (28).

Гипотеза о коде боли — синхронизированных залпах тонких афферентных волокон. Все сказанное выше позволяет заключить, что гипотеза о существовании «болевых» рецепторов как особого типа нервных окончаний не является необходимой. Мы предполагаем, что таким «рецептором» служит пучок чувствительных волокон. По этой гипотезе тонким афферентным волокнам Аδ и С присуща двойная функция. В обычных условиях они проводят импульсы от тканевых рецепторов, регулирующих ту или иную функцию, а при действии ноцицептивных стимулов волокна возбуждаются уже непосредственно и становятся тем самым «рецепторами» боли (рис. 12). Как уже говорилось, залпы импульсов от группы чувствительных волокон, в отличие от потока импульсов соответствующих рецепторов, синхронизированы, и именно это свойство залпов должно быть качественно особенным кодом, несущим в центральную нервную систему информацию о повреждающих раздражениях.

В такой гипотезе заключено дополнительное предположение о том, что одна из систем нейронов спинного мозга должна оценивать наличие и степень синхронизации афферентного потока, а тем самым определять включение нейронов восходящих «болевых» систем и развертывание комплекса оборонительных реакций. Такая декодирующая система (рис. 12) может представлять собой, например, нечто вроде цепочек нейронов, передающих импульсы каждому очередному звену только в том случае, если совпадают моменты прихода сигналов к предшествовавшим звеньям. Подобная схема является, конечно, простейшей из возможных.

Критика гипотез о специфических болевых рецепторах и о неспецифическом высокочастотном разряде. Любая новая гипотеза оправдана в том случае, если она не только объясняет новые данные, но в тоже время не противоречит и другим фактам, которые нельзя уложить в рамки прежних представлений. Одним из таких представлений является гипотеза

о специфических «болевых» рецепторах, которыми принято считать свободные окончания тонких волокон Аδ и С (39, 40). Эту гипотезу трудно совместить с данными о том, что в подавляющей части таких волокон импульсы появляются при действии на кожу совершенно безвредных механических или термических раздражителей, которые никак нельзя считать болевыми (17, 18, 29, 30).

Сторонникам гипотезы о специфичности «болевых» рецепторов кажется все же спасительным то обстоятельство, что в небольшом числе С

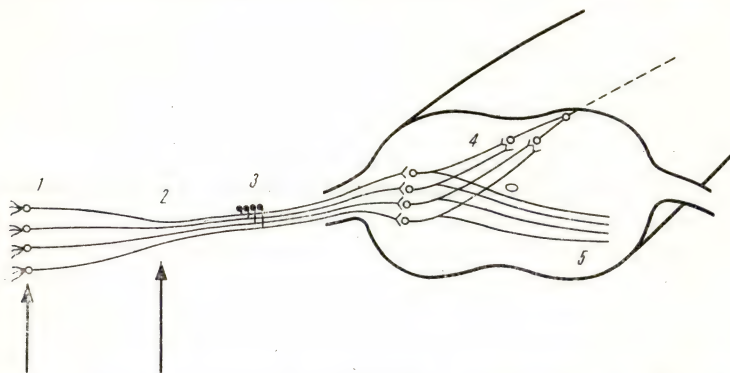


Рис. 12. Схема передачи асинхронных (неболевых) и синхронных (болевых) сигналов.

1 — рецепторы; 2 — нейриты; 3 — клетки спинальных узлов; 4 — предполагаемый сегментарный аппарат декодирования синхронных импульсов и восходящий тракт передачи ноцицептивных болевых сигналов, 5 — путь передачи обычной асинхронной импульсации от рецепторов.

волокон появление импульсов удалось заметить только при сильных, повреждающих механических и температурных воздействиях. Однако, как справедливо замечают Wall и Melzack (36), «убеждение в неизбежности обнаружения модально-специфических волокон приводит к тому, что испытывается только один род раздражителей; так, например, если обнаружено волокно, отвечающее на давление, находят ненужным испытать ответ его окончаний на температуру или на химические раздражители». Более того, в случаях, когда удалось регистрировать импульсы только при ожоге, резком охлаждении, уколе, сдавлении ткани или при введении раздражителей в артерию, питающую данный участок ткани, не было приведено никаких доказательств в пользу того, что потенциалы возникли в результате действия раздражителей на окончания, а не на сами волокна. Если же это справедливо, то факт высокой чувствительности окончаний Аδ и С волокон к различным неповреждающим раздражениям

противоречит только идее о специфических «болевых» рецепторах, но не гипотезе об особом коде болевых сигналов.

Согласно другому представлению, боль возникает при раздражении любых рецепторов, если оно достаточно сильно (23). По этой гипотезе сигнализация о боли осуществляется импульсами, частота которых превышает частоту импульсов, характерную для действия обычных, т. е. не повреждающих, раздражений.

Однако для возникновения боли или ноцицептивных рефлексов нет необходимости в сколько-нибудь длительном и тем более высокочастотном разряде. Уже единственный электрический стимул, по интенсивности достаточный для возбуждения Ад и С волокон, вызывает у человека так называемую двойную боль, соответственно залпу каждого рода волокон (14). Но именно для электрического раздражения в наибольшей степени характерно одновременное возникновение импульсов, т. е. как раз то свойство афферентного потока, в котором, как мы предполагаем, и закодирована сигнализация о повреждающих раздражениях.

Более 30 лет назад Эдриан (11) писал: «Нервный аппарат, естественно, достиг бы большой экономии, если бы одно и то же волокно могло быть использовано для сигнализации неболевого раздражения при помощи короткого разряда и болевого раздражения — при значительно более продолжительном разряде. Различие между возникающими при этом ощущениями можно было бы объяснить, допуская, что суммарный эффект более продолжительного разряда позволяет проникнуть в такие отделы центральной нервной системы, которые недоступны для короткого разряда». Изложенная в этой статье гипотеза по существу близка к мыслям, развитым Эдрианом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бараз Л. А. ДАН СССР, 1961а, 139, 234; 1961б, 140, 1213.
2. Бараз Л. А. Влияние хлоридов щелочных металлов на рецепторы и афферентные волокна тонкого кишечника. Дисс. канд. М., 1963.
3. Бараз Л. А. и Хаютин В. М. Физиологический журнал СССР, 1961, 47, 1289.
4. Зайденберг М. Д. Морфология и функциональное значение внутрисстеночного нервного аппарата тонкого кишечника. Дисс. канд. М., 1952.
5. Крохина Е. М. В кн.: Строение и реактивные свойства афферентных систем внутренних органов. М., 1960, стр. 73.
6. Плечкова Е. К. В кн.: Современные вопросы нервизма в патологии и физиологии. М., 1958, стр. 155.
7. Сони́на Р. С. В кн.: Физиология и патология нервной системы. Труды Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР, т. VII. М., 1964, стр. 94.
8. Хаю́тин В. М. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1952, 34, 10.
9. Черниговский В. Н. Физиологический журнал СССР, 1940, 29, 3.
10. Шеррингтон Ч. С. Интегративная деятельность нервной системы, 1906. В кн.: Рефлекторная деятельность спинного мозга. М., 1935.
11. Эдриан Е. Д. Основы ощущений. М., 1931.

12. Armett C. J. and Ritchie J. M. J. *Physiol.*, 1963, 165, 130.
13. Armstrong D., Dry D. M. Z., Keele C. A. and Markham J. W. J. *Physiol.*, 1953, 120, 326.
14. Brindley G. S. J. *Physiol.*, 1962, 162, p. 49.
15. Brown G. L. and Gray J. A. B. J. *Physiol.*, 1948, 107, 306.
16. Collier H. O. J. and Lee J. R. *Brit. J. Pharmacol.*, 1963, 21, 155.
17. Douglas W. W. and Ritchie J. M. J. *Physiol.*, 1957, 138, 31.
18. Douglas W. W. and Ritchie J. M. В кн.: *Нервные механизмы боли и зуда. М., 1962, стр. 39.*
19. Douglas W. W. and Ritchie J. M. J. *Physiol.*, 1960, 150, 501.
20. Douglas W. W. and Ritchie J. M. *Physiol. Rev.*, 1962, 42, 297.
21. Ferry C. B. J. *Physiol.*, 1963, 167, 487.
22. Fjällbrant N. and Iggo A. J. *Physiol.*, 1961, 156, 578.
23. Goldscheider A. *Bethe's Hdb. norm. pathol. Physiol.*, 1926, II, 193.
24. Guzman F., Braun C. and Lim R. K. D. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1962, 136, 353.
25. Hensel H. A., Iggo A. and Witt I. J. *Physiol.*, 1960, 153, 113.
26. Heymans C. and Neil E. *Reflexogenic areas of the cardiovascular system. London, 1958.*
27. Heymans C., Schaepdryver A. and Vleschhouwer G. R. *Circulat. Res.*, 1960, 8, 347.
28. Horton E. W. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1963, 104, 250.
29. Iggo A. В кн.: *Нервные механизмы боли и зуда. М., 1962, стр. 58.*
30. Iriuschijima J. and Zotterman Y. *Acta Physiol. scand.*, 1960, 49, 267.
31. Lindahl O. *Acta physiol. scand.*, 1961, 51, suppl., 179.
32. Lim R. K. S. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1960, 86, 72.
33. Lim R. K. S., Lin C. N., Guzman F. a. Braun C. J. *comp. Neurol.*, 1962, 118, 269.
34. Moor R. M., Moor R. E. and Singleton A. O. *Am. J. Physiol.*, 1934, 107, 594.
35. Rocha e Silva M. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1963, 104, 190.
36. Wall P. D. and Melzack R. *IRE Transactions on information theory*, 1962, 8, 2, 120.
37. Witzleb E. *Arch. ges. Physiol.*, 1959, 269, 439.
38. Yamamoto T. J. *comp. Neurol.*, 1960, 114, 89.
39. Zotterman Y. J. *Physiol.*, 1939, 95, 1.
40. Zotterman Y. В кн.: *Нервные механизмы боли и зуда. М., 1962, стр. 23.*

СТОЛБНЯЧНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ КАК НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА И МОДЕЛЬ ДЛЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Г. Н. КРЫЖАНОВСКИЙ

*Институт нормальной
и патологической физиологии
АМН СССР (Москва)*



Экспериментальная столбнячная интоксикация давно привлекает внимание нейрофизиологов не только в плане выяснения механизмов действия столбнячного токсина, но и как модель для изучения нейрофизиологических феноменов и закономерностей деятельности нервной системы.

Впервые Sherrington (78) сопоставил мышечную ригидность при столбняке с децеребрационной ригидностью после перерезки ствола головного мозга на уровне заднего четверохолмия. Он высказал предположение об общности механизмов осуществления обоих видов ригидности и тем самым подчеркнул роль спинального рефлекторного аппарата и афферентной стимуляции с периферии в осуществлении столбнячной

ригидности как гиперболизированного тонического рефлекса. В дальнейшем этот вопрос был подвергнут специальному анализу Lilijestrand, Magnus (63), Ranson (72), представившими ряд данных, согласно которым, столбнячная и децеребрационная ригидность представляют собой усиленные тонические рефлексy. А. В. Лебединский с соавторами (1) показал различную степень участия тонического и физического моторного аппарата при столбнячной интоксикации.

Тот факт, что мышечная ригидность при столбняке ослабляется под влиянием аминазина (60, 61, 7, 8, 82), так же как ослабляется и децеребрационная ригидность (48, 58), свидетельствует о близости механизмов обоих видов ригидности. Поскольку децеребрационная ригидность, воспроизводимая по Шеррингтон, обусловлена активированием гамма-системы (5, 65), естественным кажется предположение, что и столбнячная ригидность является так называемой гамма-спастичностью. С этим предположением согласуются данные Г. А. Ерзиной (13), показавшей, что при местном столбняке в патологический процесс вовлекается гамма-система (спинальная гамма-петля). Однако Andrew и Barr (35), Laurence и Webster (61) пришли к выводу, что гамма-система не играет существенной роли в механизмах мышечной ригидности при столбняке.

Значительная часть исследований по столбняку посвящена выяснению наиболее общих закономерностей функциональных изменений в центральной нервной системе при столбняке. Н. В. Голиков (4) пришел к выводу, что в основе столбнячного симптомокомплекса лежат закономерности доминанты А. А. Ухтомского. По его данным, в спинном мозгу пораженных столбняком животных возникает очаг стойкого возбуждения, характеризующихся признаками моторной доминанты, описанной А. А. Ухтомским (26).

Следует отметить, что впервые мысль о значении доминантных механизмов в генезе судорожного синдрома при столбняке была высказана А. Д. Сперанским. В дальнейшем это положение было развито в многочисленных работах его школы (25, 22, 6, 7, 21). К аналогичным выводам пришли И. А. Аршавский и сотрудники (2, 11, 12).

Однако наиболее значительная и важная часть нейрофизиологических исследований по данной проблеме связана с разработкой вопроса об отношении столбнячного токсина к основным нервным процессам — возбуждению и торможению.

Первоначальные представления сводились к тому, что столбнячный токсин способен возбуждать нервные элементы, действуя на них раздражающим образом. Разногласия заключались в представлениях о том, на что действует столбнячный токсин. Еще в 1892 г. Автократов (36), Compton и Dooy (46) высказали предположение, что токсин вызывает длительное и интенсивное возбуждение периферических рецепторов, благодаря чему возникает постоянное сокращение мышц. Точка зрения о реф-

лекторном действии столбнячного токсина была заново обоснована в дальнейшем в работах А. Д. Сперанского и его сотрудников (24) и получила также поддержку со стороны Schaefer (77), Perdrup (70) и других исследователей, согласно взглядам которых в генезе судорожного синдрома при столбняке важное значение имеет повышение возбудимости проприоцепторов мышц, возникающее под влиянием столбнячного токсина. Отличительной чертой представлений А. Д. Сперанского является предположение о возможности возникновения специфической формы возбуждения при действии столбнячного токсина на периферические рецепторные образования. Такая постановка придавала вопросу характер специальной нейрофизиологической проблемы о специфичности возбуждения при действии различных раздражителей.

Наряду с этим Marie и Morax (64), Meyer и Ransom (66), их последователи и многие другие авторы обосновали концепцию о действии столбнячного токсина на мотонейроны спинного мозга после его поступления в мозг по двигательным нервам.

Противники этой концепции (30, 31, 32, 33, 68, 69) также считали, что токсин вызывает возбуждение мотонейронов спинного мозга, однако они отрицали возможность поступления токсина в центральную нервную систему по нервным стволам. Указанные авторы выдвинули также гипотезу о прямом возбуждающем действии столбнячного токсина на периферический нервно-мышечный аппарат, в частности на концевую пластинку, считая, что этот механизм лежит в основе мышечной ригидности.

Представления о возникновении постоянного возбуждения концевой пластинки под влиянием столбнячного токсина получили обоснование в электрофизиологических работах Harvey (57), который описал множественные токи действия в отравленной токсином мышце при одиночном раздражении нерва и высказал предположение, что столбнячный токсин обладает способностью угнетать холинэстеразу. Н. В. Голиков (4) пришел к выводу, что столбнячный токсин обладает способностью повышать лабильность нервной ткани и сделал предположение, что в силу этих свойств токсин может обуславливать возникновение автоматического возбуждения мотонейронов и концевой пластинки. Наряду с этим Н. В. Голиков нашел, что столбнячный токсин не оказывает раздражающего действия на нервную ткань и не вызывает парабактериальных изменений в нерве, даже если последний находится в растворе токсина в течение нескольких часов. Этот факт был подтвержден и нами вместе с сотрудниками. Остается, однако, неясным, не обусловлено ли отсутствие парабактериального эффекта токсина тем, что токсин не проходит через оболочки нервных пучков и волокон. Вопрос о действии токсина на нервное волокно представляет большой интерес и заслуживает специального исследования.

Принципиально другое представление об отношении столбнячного токсина к основным нервным процессам было высказано Sherrington (78).

Обнаружив, что при столбнячной интоксикации, так же как и при стрихнинном отравлении, имеет место нарушение реципрокного торможения и извращение рефлекторных реакций (например, превращение флексорных ответов в экстензорные), Шеррингтон сделал заключение, что столбнячный токсин нарушает процессы торможения в спинном мозгу, не влияя существенным образом на процессы возбуждения. Он высказал также предположение о возможности превращения тормозных процессов в возбуждающие под влиянием столбнячного токсина.

Наиболее полное исследование изменений процессов торможения в спинном мозгу под влиянием столбнячного токсина было проведено в недавнее время Eccles и сотрудниками (41). Используя современные методы электрофизиологического анализа, авторы обнаружили, что столбнячный токсин не влияет непосредственно на процессы возбуждения. Вместе с тем токсин специфическим образом нарушает все исследованные виды постсинаптического торможения (прямое, аутогенное, возвратное, торможение мотонейронов экстензоров при раздражении кожных нервов и мышечных афферентов группы II и III). Моносинаптические рефлексy, по данным авторов, не изменяются, в то время как полисинаптические резко возрастают. Это позволило думать, что столбнячный токсин, подобно стрихнину, нарушает процессы торможения и в цепях вставочных нейронов.

В дальнейшем данные Eccles были подтверждены Ю. С. Свердловым (23), а Curtis (47) показал, что под влиянием столбнячного токсина нарушается и «нисходящее» торможение спинальных мотонейронов, возникающее при раздражении передней дольки мозжечка. Нарушение постсинаптического торможения под влиянием стрихнина и столбнячного токсина оказалось столь специфическим, что это позволило Eccles (10, 29) охарактеризовать указанные вещества как «кураре» для тормозного синапса.

Способность столбнячного токсина специфически нарушать постсинаптическое торможение была использована рядом авторов с целью обнаружения этого вида торможения в других отделах центральной нервной системы и для анализа некоторых нейрофизиологических механизмов. Так, Brooks и Asanuma (40), Carrea и Lanari (42), вводя сравнительно большие дозы столбнячного токсина в кору головного мозга, обнаружили нарушение тормозных механизмов, что позволило им сделать вывод о наличии в коре головного мозга процессов постсинаптического торможения. Wilson, Diecke и Talbot (84), используя столбнячный токсин для анализа феномена облегчения моносинаптических рефлексов при антидромной стимуляции мотонейронов, пришли к выводу на основании полученных данных, что этот феномен возникает в результате растормаживания («торможения торможения»), он исчезает вместе с возвратным торможением Renshaw (75, 76), под влиянием столбнячного токсина.

Из изложенного видно, что экспериментальная столбнячная интоксикация становится все более распространенной моделью для нейрофизиологических исследований, а столбнячный токсин наряду с такими признанными нейротропными агентами, как стрихнин и кураре, становится средством для фармакологического анализа механизмов деятельности нервной системы. Эта модель, однако, используется недостаточно, если иметь в виду те возможности, которые она предоставляет. Такое состояние определяется тем, что многие нейрофизиологи и нейрофармакологи не знают столбнячной интоксикации, все еще полагая, что она составляет проблему лишь инфекционной патологии. К тому же до последнего времени основные вопросы патогенеза столбнячной интоксикации оставались спорными и нерешенными. В этих условиях, естественно, трудно было использовать столбнячную интоксикацию для изучения нейрофизиологических процессов.

Результаты многолетних исследований, проведенных нами совместно с сотрудниками [Л. А. Певницкий, А. А. Полгар, В. Н. Графова, М. В. Дьяконова, А. Х. Касымов, В. К. Луценко], позволяют думать, что многие вопросы патогенеза столбняка можно считать в настоящее время уже достаточно выясненными. Вместе с тем в процессе этих же исследований были получены новые данные и обнаружен ряд явлений, анализ которых может представить значительный интерес для нейрофизиологии. В связи с этим открываются новые возможности для использования экспериментальной столбнячной интоксикации как модели для нейрофизиологических исследований.

Исследования, проведенные на большом числе животных различных видов (белые крысы, морские свинки, кролики, кошки, собаки, ослы, обезьяны), показали, что у всех этих животных имеет место невральный путь поступления столбнячного токсина в спинной мозг. Непосредственное поступление токсина в спинной мозг осуществляется через передние корешки. Начальным звеном регионарного невального пути является мышца, куда вводится токсин, конечным — передние рога серого вещества спинного мозга. Передние рога этих сегментов превращаются в депо столбнячного токсина, откуда токсин (в случае применения больших доз) распространяется далее по спинному мозгу.

Регионарный невральный путь поступления токсина в спинной мозг может быть использован для вызывания локальных функциональных изменений в спинном мозгу, в частности в системе его эфферентного выхода. Степень локальности функциональных изменений определяется дозой токсина и временем, прошедшим после его введения в мышцу. При использовании минимальных болезнетворных доз токсина (например, для белой крысы они составляют $1/25$ — $1/30$ DLM) можно получить весьма ограниченные поражения системы эфферентного выхода, связанного лишь с данной группой мышц, на 2—3-и сутки после введения токсина.

Распространение столбнячного токсина происходит по всем невральным путям, относящимся к спинному мозгу и к стволу части головного мозга (т. е. во всех случаях, где мотонейроны посылают свои аксоны к мышце). Это позволяет использовать любой регионарный невральные путь для воспроизведения поражений соответствующих двигательных центров. Так, можно вызвать поражение двигательных ядер тройничного нерва, вводя токсин в жевательную мышцу. Введением токсина в черепномозговые нервы можно вызвать поражение двигательных ядер этих нервов (66, 85). Подробная характеристика патофизиологических синдромов, возникающих при введении токсина в различные области и нервы, дана нами в специальной работе (16). Следует, однако, иметь в виду, что внутринеуральный способ введения токсина имеет ряд недостатков, поэтому в тех случаях, где это возможно, целесообразно использовать естественный способ вовлечения регионарного невального пути — введение токсина в соответствующие мышцы.

Локальные нарушения в различных системах спинального рефлекторного аппарата могут быть вызваны путем микроинъекций столбнячного токсина и непосредственно в спинной мозг. Так, характерные нарушения постсинаптического торможения мотонейронов и увеличение полисинаптических рефлексов были получены Brooks, Curtis и Eccles (41), Wilson, Diecke и Talbot (84) при введении токсина в область передних рогов.

Одна из особенностей столбнячного токсина, отличающая его от обычных нейротропных веществ, используемых для нейрофармакологического анализа, является долгосрочность вызываемых им эффектов. Стойкие функциональные нарушения, например, в системе эфферентного выхода в спинном мозгу могут наблюдаться в течение дней и даже недель. Эта особенность наряду с возможностью вызова локальных нарушений в той или иной системе спинального рефлекторного аппарата делает модель столбнячной интоксикации особенно удобной для изучения ряда специальных задач.

Весьма характерными и относительно более изученными являются изменения, возникающие под влиянием столбнячного токсина в системе спинального эфферентного выхода. Основным функциональным контуром этой системы являются мотонейроны с их возрастными коллатеральными и клетки Реншоу, обеспечивающие так называемое антидромное, или возвратное, торможение мотонейронов при тонической и, в частности, моносинаптической стимуляции мотонейронов (29, 51, 59). К этой же системе следует отнести так называемые тонические нейроны Гранита, или «первый конечный путь» (55), которые обеспечивают тоническую стимуляцию мотонейронов и также тормозятся клетками Реншоу при возвратном торможении (56), и, вероятно, некоторые другие вставочные нейроны, непосредственно связанные с мотонейронами.

Различные виды постсинаптического торможения постоянно ограничивают активность мотонейронов и регулируют их способность отвечать потенциалами действия в ответ на приходящие импульсы. Особенно важную роль в этом отношении играет возвратное торможение для тонических нейронов, которое обеспечивает мощную волну следовой гиперполяризации (51, 50, 59, 52, 37, 38). Поэтому нарушение различных видов постсинаптического торможения влечет за собой, как показывают наши исследования, резкое увеличение пропускной способности эфферентного выхода. Если в нормальных условиях моносинаптические рефлексы тормозятся при сравнительно низкой частоте ортодромных посылок, вызываемых раздражением мышечного нерва (10—20 гц и ниже), то при столбнячной интоксикации воспроизводимость моносинаптических рефлексов увеличивается. Особенно значительной и постоянной она оказывается при комбинированной моно + полисинаптической стимуляции. В этих условиях моносинаптические ответы могут воспроизводиться при частоте в 200—300 и даже более посылок в секунду (рис. 1).

Можно думать, что облегчающее влияние полисинаптической стимуляции связано со значительной дополнительной деполяризацией мембраны мото-

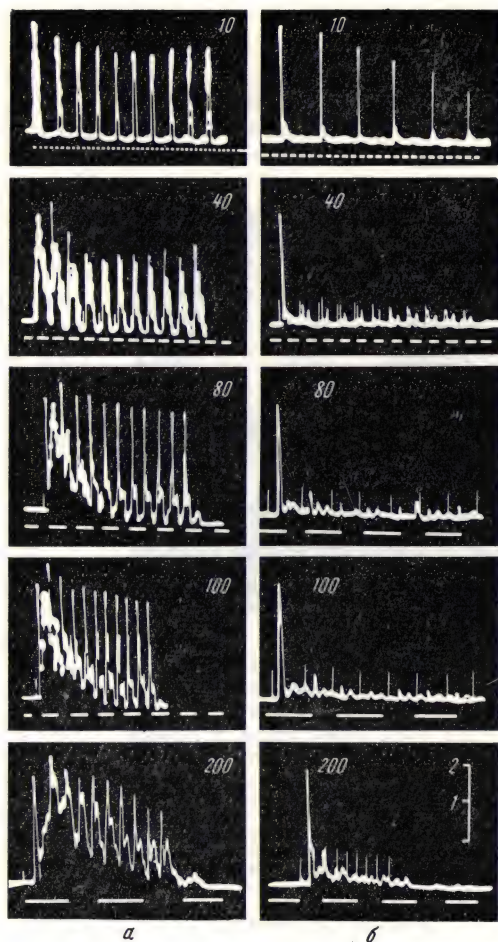


Рис. 1. Воспроизведение моносинаптических ответов при комбинированной моно- и полисинаптической стимуляции с различной частотой.

а — ответы на стороне введения токсина, б — ответы на противоположной стороне. 5-й день после введения $1/10$ LDM токсина на левую икроножную мышцу. Спинальная кошка (перезака на уровне C_7), без наркоза. Отведение С—L. Цифры указывают частоту посылок (раздражения центрального конца *m. tibialis*). Калибровка амплитуды в милливольтках, отметка времени 20 мсек.

нейронов, тем более что полисинаптическая стимуляция оказывается резко увеличенной при столбнячной интоксикации. Этот вывод согласуется с данными А. И. Шаповалова (27, 28), которым показано, что дополнительная деполяризация мембраны мотонейрона увеличивает способность последнего воспроизводить потенциалы действия в ответ на ритмическую ортодромную и прямую стимуляцию с повышенной частотой.



Рис. 2. Болевой столбняк у белой крысы после введения токсина в область задних рогов спинного мозга (L_6). Кожа бедра и голени на стороне введения токсина искутана.

Увеличенная пропускная способность эфферентного выхода может быть обусловлена как повышенной перемежающейся активностью разных групп мотонейронов, относящихся к одному и тому же ядру, так и увеличением частоты разрядов отдельных мотонейронов.

Одна из особенностей отмеченного явления заключается в том, что облегчающая моносинаптические ответы полисинаптическая стимуляция может происходить из различных источников (раздражение мышечных и кожных нервов).

В норме, как известно, полисинаптическая стимуляция, вызванная раздражением кожного нерва, активирует сгибательный рефлекс. В данном же случае она оказывает облегчающее влияние на воспроизводимость экстензорных моносинаптических рефлексов. Это значит, что и в нормальных условиях мотонейроны экстензоров испытывают активирующее влияние и со стороны полисинаптической стимуляции.

Это влияние обычно не проявляется, по-видимому, вследствие тормозных механизмов, которые включаются при полисинаптической стимуляции.

Следует отметить, что еще Sherrington (79) указал на возможность возбуждающего компонента для экстензоров в потоке стимуляции, идущей при раздражении кожных и мышечных нервов. В самое последнее время исследования, проведенные с помощью микроэлектродной техники, подтвердили это предположение (83).

Изменения в спинальном рефлекторном аппарате при столбняке не ограничиваются указанными процессами в системе эфферентного выхода. Вовлечение других звеньев рефлекторного аппарата ведет к появлению других патофизиологических синдромов.

Один из них, впервые описанный Meyer и Ransom (66), получил название болевого столбняка. Он возникает после введения токсина в зад-

ние корешки или в область задних рогов и характеризуется возникновением резкого болевого синдрома при отсутствии судорог (рис. 2). Болевые раздражения проецируются на участки, соответствующие пораженному сегменту. При этом приступ боли, заставляющей животное грызть ткани, может провоцироваться самыми незначительными по силе раздражениями (например, дуновением). В поздних стадиях заболевания раздражения, наносимые на разные, в том числе и на отдаленные участки тела, вызывают приступ боли и указанную реакцию животного. Как показали наши исследования, симптомы болевого столбняка могут наблюдаться и при обычном восходящем столбняке после введения токлина в мышцу (рис. 3).

В нейрофизиологическом плане болевой столбняк остается почти не изученным. Очевидно, что в основе его лежит поражение системы вставочных нейронов желатинозной субстанции, осуществляющих проведение болевой чувствительности. Однако вопрос о природе и механизмах болевой чувствительности в настоящее время не получил своего решения.

Прежние представления об анатомическом аппарате болевой чувствительности в желатинозной субстанции спинного мозга, берущие свое начало от работ Рэнсона (72, 73, 74) и, казалось бы, достаточно хорошо фактически обоснованные (67), в последнее время подверглись критике (81).

Каковы бы ни были спинальные механизмы боли, очевидно, что болевой столбняк представляет собой патологию афферентного входа. Можно думать, что возникновение синдрома болевого столбняка при введении токлина в область задних рогов связано с нарушением тех задерживающих механизмов, которые регулируют интенсивность сенсорного потока, проходящего через желатинозную субстанцию и поступающего в спино-таламический тракт. Изучение этих механизмов представляет значительный интерес.

Другой синдром, получивший рабочее название феномена иррадиации, или феномена «станции универсального отправления», был обнару-



Рис. 3. Синдром болевого столбняка у собаки, пораженной восходящим столбняком после введения токлина (10 DLM) в левую икроножную мышцу и 30 АЕ в мышцы правого бедра. Видны обнаженные мышцы и сухожилия на стороне введения токлина.

жен нами в процессе изучения клиники восходящего столбняка. Его особенности заключаются в том, что при развитии восходящего столбняка нанесение раздражений на конечность, в которую был введен токсин, вызывает генерализованную общую судорогу (рис. 4). Нанесение аналогичных раздражений на другие рецепторы поля, в том числе и на проти-

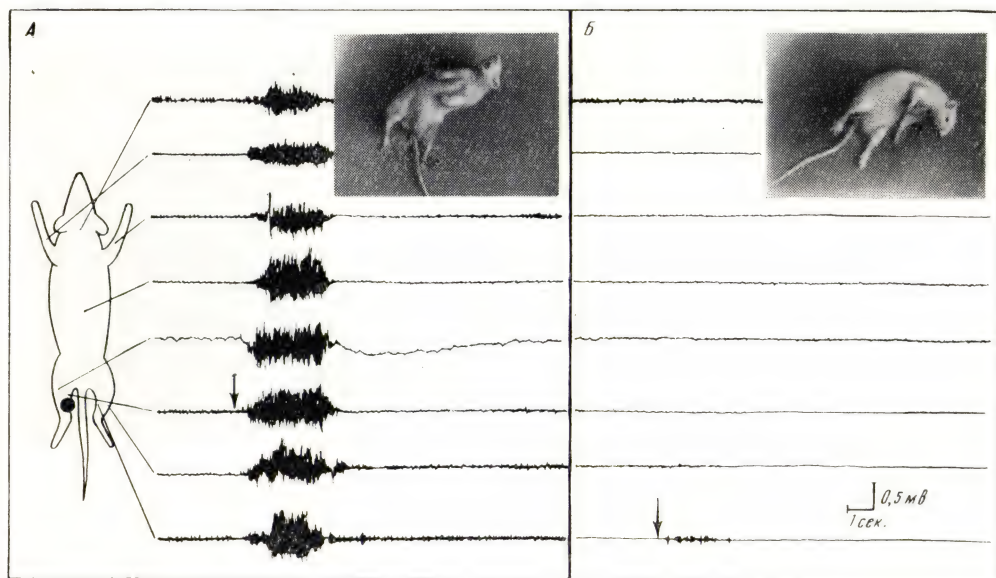


Рис. 4. Феномен станции универсального отравления. Возникновение интенсивной вспышки электрической активности в различных мышцах и общих судорог при нанесении раздражения на «столбнячную» конечность (после сдавливания левой стопы, А). Отсутствие генерализованной реакции при нанесении аналогичного раздражения на противоположную конечность (Б).

воположную конечность, не вызывает судорог. На высоте развития восходящего столбняка нанесение раздражений на «столбнячную» конечность вызывает длительную генерализованную судорожную реакцию, в которую вовлекаются, как показали электромиографические исследования, все мышцы конечностей, туловища, хвоста, спины, шеи, головы, т. е. имеет место генерализация возбуждения по всему спинному мозгу с выходом в стволовую часть головного мозга.

Как показал специальный анализ, пороги генерализованной судорожной реакции, вызываемой раздражением седалищного нерва «столб-

нячной» конечности электрическим током, оказываются очень низкими, иногда близкими к порогам возбудимости нерва. На высоте развития заболевания не только ноцицептивные, но и тактильные раздражения, и притом весьма слабые, вызывают генерализацию возбуждения по спинному мозгу.

Осуществление феномена не связано с участием надсегментарных механизмов, например, облегчающих влияний со стороны ретикулярной формации ствола головного мозга, так как он в одинаковой степени воспроизводится как в обычных условиях, так и при предварительной (до заражения) и последующей (после возникновения феномена) перерезке спинного мозга. Осуществление его не обусловлено также участием периферических рецепторных приборов «столбнячной» конечности, так как феномен может быть вызван в условиях перерезки всех нервов конечности или задних корешков при раздражении их центральных концов.

Мотонейроны пораженных сегментов спинного мозга (на стороне введения токсина) не могут играть роль «станции отправления» для генерализованной посылки возбуждения в другие афферентные выходы, так как антидромная стимуляция этих мотонейронов не обуславливает генерализации возбуждения по спинному мозгу.

Проведенные исследования позволяют предполагать, что роль «станции отправления» играют те вставочные нейроны первично пораженных сегментов спинного мозга, которые связаны с афферентным входом (либо являются его частью) и обеспечивают распространение возбуждения по межсегментарным связям (рис. 5). Нарушение задерживающих механизмов в системе этих нейронов создает условия для облегченного прохождения стимуляции с периферии и ее генерализации по спинному мозгу. Этому в значительной мере способствует вовлечение в патологический процесс всей системы вставочных (межуточных) нейронов. При длительном изучении механизмов описываемого феномена можно получить новые данные о физиологии спинного мозга и, в частности, об особенностях системы, способной обеспечить генерализацию возбуждения по межсегментарным связям. Следует упомянуть, что при осуществлении феномена станции универсального отправления волна возбуждения достигает и супраспинальных уровней, причем, как показывают предварительные данные, механизм осуществления и пути посылок в супраспинальные отделы характеризуются рядом особенностей.

Наконец, заслуживает внимания еще один нейрофизиологический синдром, обнаруженный нами в поздних стадиях восходящего столбняка, — синдром стрихниноподобного тетануса (рис. 6). Он проявляется в возникновении синхронизированных всплеск возбуждения мотонейронов по всему длиннику спинного мозга. От стрихнинного тетануса, обнаруженного впервые Bremer (39) у животных, отравленных стрихнином, стрихниноподобный тетанус отличается меньшей частотой и менее пра-

вильным (затухающим) ритмом разрядов, что связано, по-видимому, с тем, что при отравлении стрихнином имеет место более равномерное и диффузное поражение спинального рефлекторного аппарата, чем при восходящем столбняке. В основе обоих явлений лежит глубокое нарушение

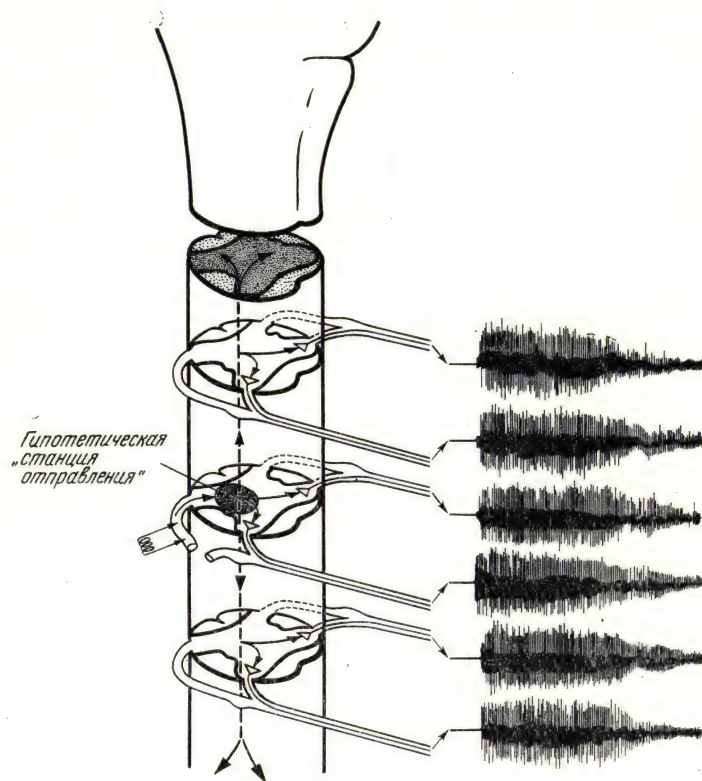


Рис. 5. Схема спинальных механизмов феномена станции универсального отравления. Объяснения в тексте.

задерживающих механизмов во всей системе собственно вставочных нейронов и в системе эфферентных выходов по всему длиннику спинного мозга.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что стрихниноподобный тетанус особенно отчетливо воспроизводится у спинальных животных (крыс) при нанесении раздражений на «столбнячную» конечность.

Из изложенного видно, что все описанные нейрофизиологические синдромы при столбняке связаны с вовлечением в патологический процесс определенных систем спинального рефлекторного аппарата. Нарушение задерживающих механизмов, регулирующих активность этих систем, влечет за собой их чрезмерно высокую и почти постоянную активность. В самом общем функциональном плане все отмеченные синдромы при

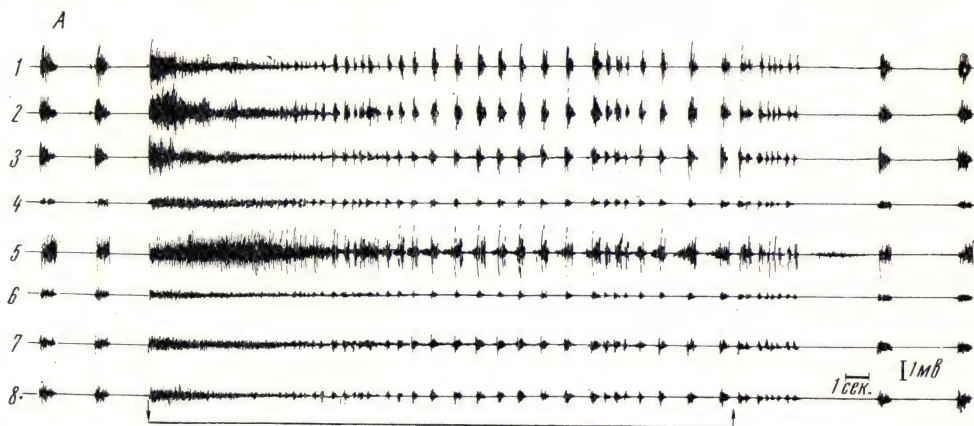


Рис. 6. Сtryхниноподобный тетанус. Синхронизированные всплески электрической активности в различных мышцах у пораженной восходящим столбняком белой крысы после нанесения раздражения на «столбнячную» конечность (сдавливание левой стопы).

Обозначения кривых: электрическая активность в лямбальных мышцах спины слева (1) и справа (2); в мышцах крестца слева (3) и справа (4); в сгибателях левой (5) и правой (6) голени; в левой (7) и правой (8) икроножных мышцах. Спинальный препарат (перерезка на уровне Th₆—Th₇), 5 суток после введения токсина (5 DLM) в заднюю группу мышц левого бедра и 0,03 АЕ противостолбнячной сыворотки в мышцы правого бедра.

столбняке можно рассматривать как выражение повышенной пропускной способности различных систем спинального аппарата, обеспечивающих проведение и регулирование интенсивности потока импульсации. Это в равной мере относится и к системе эфферентного выхода, и к системе афферентного входа, и к системе собственно вставочных нейронов, обеспечивающей межсегментарные связи. Столбняк — это патология прежде всего тормозных механизмов в спинном мозгу.

Остается, однако, не ясным, какие виды торможения, помимо постсинаптического на мотонейронах, поражаются при столбняке. В частности, нарушается ли описанное в последнее время (54, 53) пресинаптическое торможение, и если нарушается, то в каких областях. Этот вопрос,

изучающийся в лаборатории проф. А. А. Адо (80) и в нашей лаборатории, заслуживает большого внимания.

Все сказанное делает понятным, сколь важное значение должны иметь морфофизиологические исследования для выяснения патогенеза столбнячного симптомокомплекса. С другой стороны, столбняк может представить интересную модель для установления морфологических и гистохимических процессов, имеющих место при стойком нарушении тормозных механизмов и состоянии длительной активности нейронов.

Считается почти общепризнанным, что столбнячная интоксикация, особенно острая и не осложненная другими процессами, не имеет патологической анатомии. Отсутствие специфических гистопатологических изменений в нервной системе позволило Б. С. Дойникову (9) высказать предположение, что в основе столбняка лежит функциональная патология синапсов, не регистрируемая обычными гистологическими методами.

Представляется весьма важным использование в дальнейших исследованиях комбинированных электрофизиологических, гистохимических, иммунологических и электронномикроскопических методов для изучения состояния синаптического и внутриклеточного аппарата, а также использование маркированного токсина для выявления тех структур, на которые он непосредственно действует.

Нервно-мышечная передача является относительно простой и сравнительно хорошо изученной моделью возбуждающего холинергического синапса. Поэтому изучение изменений нервно-мышечной передачи под влиянием столбнячного токсина представляет интерес не только для выяснения состояния нервно-мышечного аппарата при столбняке, но также для установления свойств столбнячного токсина как нейрофармакологического агента.

Исследования нашей лаборатории показали, что столбнячный токсин не обладает свойствами ингибитора холинэстеразы, как это предполагалось после работы Harvey (57). Более того, оказалось, что существует известный функциональный антагонизм между действием ингибиторов холинэстеразы и столбнячным токсином. Он выражается в том, что эффекты, характерные для ингибиторов холинэстеразы (например, прозерина), оказываются значительно ослабленными или даже нивелированы на отравленном столбнячным токсином нервно-мышечном аппарате.

Наряду с этим исследования показали, что существует функциональный синергизм между действием столбнячного токсина и кураре: блок нервно-мышечной передачи, возникающей под влиянием D-тубокурарина, наступает на отравленной токсином мышце скорее, чем на здоровой, причем по мере увеличения сроков интоксикации скорость возникновения курарного блока увеличивается.

Потенциалы действия «столбнячной» мышцы, вызываемые сверхмаксимальным раздражением нерва, оказываются уменьшенными, и это

уменьшение пропорционально продолжительности интоксикации и количеству введенного в мышцу токсина (рис. 7).

Все изложенные данные позволяют сделать заключение, что столбнячный токсин вызывает нарушение нервно-мышечной передачи. В этом отношении его действие близко к действию ботулинического токсина. Такое сопоставление представляет интерес в связи с близостью аминокислотного состава обоих токсинов и в связи с тем, что оба токсина вырабатываются анаэробными клостридиями.

Результаты наших исследований согласуются с данными опытов Ambache, Morgan и Wright (34) на отравленной токсином радужке кролика. Указанные авторы также пришли к выводу, что токсин нарушает холинергическую передачу. В недавнее время Prabhu и Oester (7) описали развитие денервационного синдрома в пораженных мышцах при столбняке. Следует отметить, что еще Harvey (57) указывал на возникновение денервационных явлений в «столбнячной» мышце.

Остается не ясным, на какое звено нервно-мышечной передачи действует столбнячный токсин. Теоретически можно полагать, что все три звена синаптического аппарата (пресинаптические окончания, концевая пластинка, переход последней на мышечное волокно), как и само мышечное волокно, могут быть объектом воздействия столбнячного токсина. Сопоставление некоторых наших и литературных данных делает весьма вероятным предположение, что столбнячный токсин действует на пресинаптический аппарат, затрудняя механизм синхронизированного выброса передатчика.

Каковы бы ни были механизмы действия токсина на холинергическую передачу (в настоящее время этот вопрос нами изучается), сам факт этого действия представляет большой интерес с нейрофизиологической точки зрения, если учесть, что столбнячный токсин специфическим образом нарушает постсинаптическое торможение, а последнее, согласно современным представлениям (29, 49), осуществляется специальным тормозным передатчиком.

Таким образом, столбнячный токсин может нарушать деятельность как возбуждающих, так и тормозящих синаптических аппаратов. Это обстоятельство ставит вопрос не только о фармакологических свойствах столбнячного токсина, но и о механизмах проведения в возбуждающих

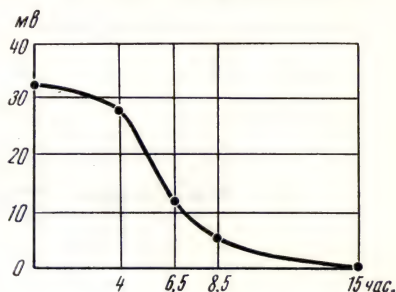


Рис. 7. Изменения амплитуды потенциалов действия икроножной мышцы белой крысы после введения в мышцу 10 000 DLM. Каждое определение — средняя из данных шести опытов.

По вертикали — амплитуда потенциалов (в милливольт), по горизонтали — сроки интоксикации (в часах).

и тормозящих синапсах, поскольку эти механизмы могут быть нарушены при действии одного и того же агента. Как альтернативу следует допустить возможность существования в столбнячном токсине двух фракций, каждая из которых способна действовать либо на возбуждающие, либо на тормозящие синапсы.

В свете изложенного заслуживает внимания и вопрос о возможности возникновения в центре своеобразных денервационных и паралитических эффектов в процессе развития столбнячной интоксикации.

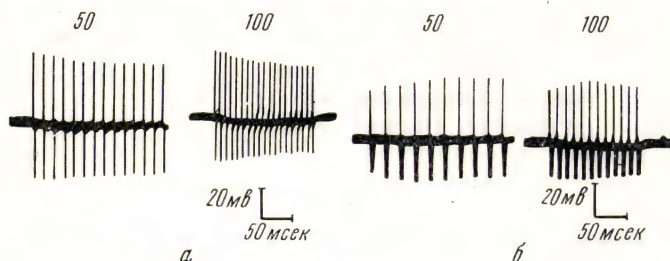


Рис. 8. Потенциалы действия икроножной мышцы белой крысы в норме (а) и через 4 часа после введения 1000 DLM ток-сина (б) при ритмическом раздражении периферического отрезка седалищного нерва сверхмаксимальными стимулами. Цифры указывают на частоту раздражений (перерезка спинного мозга на уровне Th₅). Ветви седалищного нерва к мышцам бедра перерезаны. Токсин в объеме 0,2 мл введен несколькими уколами в мышцы голени.

Изучение ответов отравленной столбнячным токсином мышцы на не-прямую стимуляцию с различной частотой позволило обнаружить особен-ности, представляющие интерес для оценки параметра лабильности.

Как известно, одним из наиболее употребительных критериев ла-бильности является способность возбудимой структуры отвечать на высо-кочастотную стимуляцию в ритм с наносимыми раздражениями без уменьшения амплитуды ответов. Этот критерий получил широкое рас-пространение как достаточно адекватно отражающий уровень лабильности субстрата, поскольку лабильность в самом общем плане характеризует «скорость тех элементарных реакций, которыми сопровождается физиоло-гическая деятельность данного аппарата» (3).

Исследования показали, что отравленная столбнячным токсином мышца способна отвечать на ритмические раздражения нерва с высокой частотой, при этом амплитуда потенциалов действия мышцы не падает столь значительно и резко, как это имеет место в норме. Более того,

наблюдается возрастание ответов мышцы в ходе ритмической стимуляции нерва (рис. 8, 9).

Если исходить из установившегося критерия лабильности, то следует признать, что «столбнячная» мышца или «столбнячная» нервно-мышечная передача обладает более высоким уровнем лабильности, чем нормальная

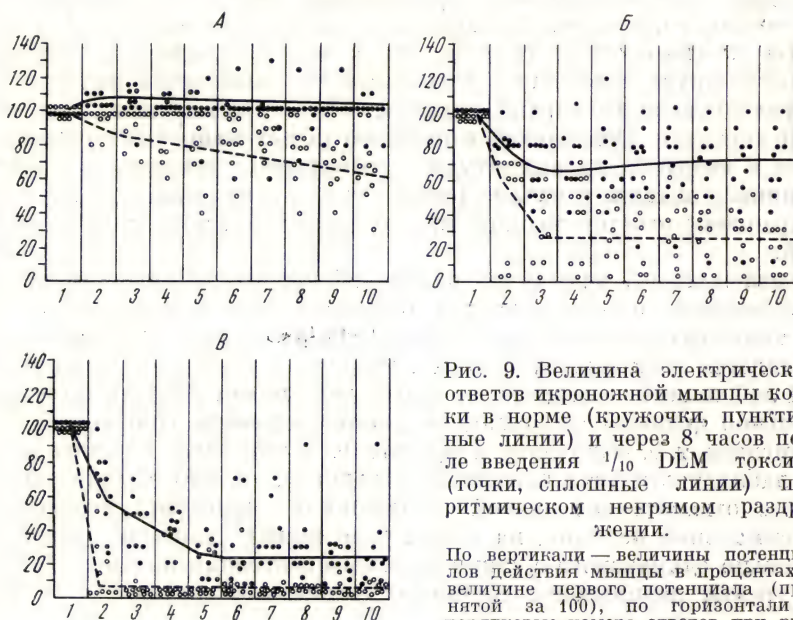


Рис. 9. Величина электрических ответов икрожной мышцы кошки в норме (кружочки, пунктирные линии) и через 8 часов после введения $1/10$ DEM токсина (точки, сплошные линии) при ритмическом ненервном раздражении.

По вертикали — величины потенциалов действия мышцы в процентах к величине первого потенциала (принятый за 100), по горизонтали — порядковые номера ответов при ритмическом раздражении (зап из 10

стимулов). Раздражаются передние корешки (L_7 , S_1), сила раздражений сверх-максимальная при частоте 100 (А), 200 (Б) и 300 имп/сек (В).

мышца. А между тем при столбнячной интоксикации имеет место нарушение нервно-мышечной передачи. Имитация эффекта повышенной лабильности обусловлена в данном случае регистрацией ответов целой мышцы, а не ее элементарных единиц — мышечных волокон.

Как известно, первый импульс оставляет после себя состояние активации терминального аппарата и увеличивает вероятность синхронизированного выброса квантов ацетилхолина при действии последующего импульса, что влечет за собой возрастание потенциала концевой пластинки (62, 43, 44, 45). Поэтому при ритмическом раздражении с достаточно высокой частотой происходит активация механизмов мобилизации и выброса

медиатора (49). В нормальных условиях, при сравнительно одинаковом функциональном состоянии всех мышечных волокон, этот механизм способствует развитию пессимальной реакции мышцы благодаря практически одновременному возникновению деполяризационного блока концевой пластинки в большинстве моторных единиц. В условиях же столбнячной интоксикации, когда возникает значительная дисперсия в функциональном состоянии синаптического аппарата различных мышечных волокон, активация пресинаптического аппарата в ходе ритмической стимуляции нерва способствует вовлечению в реакцию тех мышечных волокон, которые не реагировали на первые стимулы вследствие нарушения их синаптической передачи. Вовлечение в реакцию новых мышечных волокон выражается в возрастании амплитуды суммарного потенциала действия «столбнячной» мышцы в начале ритмической стимуляции и в относительном сохранении ответов мышцы при дальнейшей стимуляции с высокой частотой.

Из изложенного видно, что судить об уровне лабильности на основании суммарных ответов системы (органа и даже совокупности однотипных тканевых единиц), как это делается во многих исследованиях, не представляется возможным. В этом случае то, что считается показателем высокой лабильности аппарата, на самом деле может явиться выражением значительной дисперсии в функциональном состоянии однотипных составных элементов, т. е. выражением различного, в том числе и самого низкого, уровня лабильности этих элементов. Напротив, то, что обычно считается признаком относительно низкой лабильности препарата и оценивается как пессимальная реакция, на самом деле может явиться выражением сравнительно одинакового функционального состояния и, может быть, высокого уровня лабильности составных элементов органа.

* *
*

Таковы некоторые аспекты проблемы на современном этапе ее разработки. Как видно из изложенного, столбнячная интоксикация представляет собой одну из актуальных и значительных нейрофизиологических проблем и вместе с тем является весьма интересной и многообещающей моделью для изучения многих кардинальных вопросов физиологии нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аристовский В. М., Лебединский А. В., Голодов И. И. В кн.: Современные вопросы общей патологии и медицины. Изд. АМН СССР, М., 1950, стр. 117—122.
2. Аршавский И. А. В кн.: Конференция по нервной трофике ВИЭМ и биотделения АН СССР. Тезисы докладов. М., 1941, стр. 7—8.

3. Введенский Н. Е. Собрание сочинений, т. 4 (1-й полутом), 1935.
4. Голиков Н. В. Ученые записки Ленинградского государственного университета, серия биологических наук, 1949, 16, 99, 6—45.
5. Гранит Р. Электрофизиологическое исследование рецепции. М., 1957.
6. Громова Е. А. В кн.: Проблема реактивности в патологии. М., 1954, стр. 61—73.
7. Громова Е. А. Дисс. докт. М., 1960.
8. Громова Е. А. Вестник АМН СССР, 1961, 5, 46—56.
9. Дойников Б. С. В кн.: Инфекционные болезни с преимущественным поражением нервной системы, вып. 1. Л., 1942.
10. Екклс Дж., Костюк П. Г., Шмидт Р. Ф. Физиологический журнал АН УССР, 1962, 8, 1, 21—37.
11. Еникеева С. И., Розанова В. Д. В кн.: Проблема реактивности в патологии. М., 1954, стр. 84—94.
12. Еникеева С. И., Розанова В. Д. В кн.: Вопросы физиологии и патологии нервной системы, Институт нормальной и патологической физиологии АМН СССР. М., 1962, стр. 54—56.
13. Ерзина Г. А. Физиологический журнал СССР, 1961, 67, 8, стр. 971—975.
14. Крыжановский Г. Н. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 12, 43—51.
15. Крыжановский Г. Н. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1960, 1, 42—48.
16. Крыжановский Г. Н. Дисс. докт. М., 1963.
17. Крыжановский Г. Н., Певницкий Л. А., Графова В. Н., Полгар А. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, 3, 42—49.
18. Крыжановский Г. Н., Певницкий Л. А., Графова В. Н., Полгар А. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, 8, 31—37.
19. Крыжановский Г. Н., Певницкий Л. А., Графова В. Н., Полгар А. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, 11, 35—43.
20. Крыжановский Г. Н., Певницкий Л. А., Графова В. Н., Полгар А. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, 12, 30—37.
21. Острый О. Я. Инфекционный процесс. М., 1962.
22. Плещитый Д. Ф. Экспериментальное изучение патогенеза столбнячной интоксикации. М., 1958.
23. Свердлов Ю. С. Физиологический журнал СССР, 1960, 66, 8, 941—947.
24. Сперанский А. Д. Элементы построения теории медицины. Изд. ВИЭМ, М., 1937.
25. Франкштейн С. И., Плещитый Д. Ф. ДАН СССР, 1948, 62, 1, 149—151.
26. Ухтомский А. А. Собрание сочинений, т. 1. Л., 1950.
27. Шаповалов А. И. ДАН СССР, 1962, 145, 4, 949—952.
28. Шаповалов А. И. Дисс. докт. Л., 1963.
29. Экклс Дж. Физиология нервных клеток. Изд. ИЛ. Москва, 1959 (ориг. 1957 г.).
30. Abel J. J. Science, 1934, 79, 2041, 121—129.
31. Abel J. J., Evans E. A., Hampil B., Lee F. C. Bull. Johns. Hopk. Hosp., 1935, 56, 2, 84—114.
32. Abel J. J., Hampil B., Jonas A. F. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1935, 56, 6, 317—336.
33. Abel J. J., Hampil B. Bull. Johns. Hopk. Hosp., 1935, 57, 6, 343—376.
34. Ambache N., Morgan R. S., Wright G. P. J. Physiol., 1948, 107, 1, 45—53.
35. Andrew B. L., Barr M. N. Proc. Physiol. Soc., 1958, Suppl. 19, 25—26.
36. Avtokratow P. Arch. med. exper., 1892, 4, 5, 700—709.

37. Buller A. J., Eccles J. C., Eccles R. M. J. *Physiol.*, 1960a, 150, 2, p. 399—416.
38. Buller A. J., Eccles J. C., Eccles R. M. J. *Physiol.*, 1960b, 150, 2, 417—439.
39. Bremer F. *Arch. Internat. Physiol.*, 1941, 51, 2, 211—260.
40. Brooks V. B., Asanuma H. *Science*, 1962, 137, 3531, 674—676.
41. Brooks V. B., Curtis D. R., Eccles J. C. J. *Physiol.*, 1957, 135, 3, 655—672.
42. Carrea R., Lanari A. *Science*, 1962, 137, 3527, 342—343.
43. Castillo J. del, Katz B. J. *Physiol.*, 1954, 124, 3, 553—559.
44. Castillo J. del, Katz B. J. *Physiol.*, 1954, 124, 3, 560—573.
45. Castillo J. del, Katz B. J. *Physiol.*, 1954, 124, 3, 574—585.
46. Courmont J., Doyon M. *La semaine medicale*, 1892, 45, 358—359.
47. Curtis D. R. J. *Physiol.*, 1959, 145, 1, 175—192.
48. Courvoisier S., Fournel J., Duerot R., Koetschet P. *Arch. Intern. Pharmacodinam.*, 1953, 92, 305—361.
49. Eccles J. C. *Ergebn. Physiol. Biol. Chemie u. exp. Pharmacol.*, 1961, 51, 299—469.
50. Eccles J. C., Eccles R. M., Lundberg A. J. *Physiol.*, 1958, 142, 2, 275—291.
51. Eccles J. C., Fatt P., Koketsu K. J. *Physiol.*, 1954, 126, 3, 524—562.
52. Eccles R. M., Iggo A., Ito M. J. *Physiol.*, 1960, 153, 2, 49—50.
53. Eccles J. C., Kostjuk P. G., Schmidt R. F. J. *Physiol.*, 1962, 161, 2, 258—281.
54. Eccles J. C., Magni F., Willis W. D. J. *Physiol.*, 1962, 160, 1, 62—93.
55. Granit R., Phillips C. G., Skoglund S., Steg G. J. *Neurophysiol.*, 1957, 20, 5, 470—481.
56. Granit R., Rutledge L. T. J. *Physiol.*, 1960, 154, 2, 288—307.
57. Harvey A. M. J. *Physiol.*, 1939, 96, 3, 348—365.
58. Henatsch H. D., Jungvar D. H. *Arch. Psychiat. u. Ztschr. Neurol.*, 1956, 195, 77—93.
59. Kuno M. J. *Physiol.*, 1959, 149, 3, 374—393.
60. Laurence D. R., Webster R. A. *Brit. J. Pharmacol.*, 1958, 13, 3, 334—338.
61. Laurence D. R., Webster R. A. *Clin. Pharmacol. a. Therap.*, 1963, 4, 1, 36—72.
62. Liley A. W., Northk A. K. J. *Neurophysiol.*, 1953, 16, 5, 509—527.
63. Liljestrang G., Magnus R. Pflüg. *Arch. ges. Physiol.*, 1919, 176, 1—2, 168—208.
64. Marie A., Morax V. *Ann. Inst. Pasteur.*, 1902, 16, 11, 818—832.
65. Matthews P. B. C. J. *Physiol.*, 1959, 147, 3, 547—564.
66. Meyer H., Ransom F. *Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 1903, 49, 6, 369—416.
67. Pearson A. A. *Amer. Med. Assoc. Arch. Neurol., Psychiat.*, 1952, 68, 4, 515—529.
68. Pelloja M. *Rev. Immunol.*, 1950, 14, 123—136.
69. Penitschka W. *Arch. klin. chir. u. Dtsch. Ztschr. Chir.*, 1953, 274, 5, 435—443.
70. Perdrup A. *Acta pharmac. et toxicol.*, 1946, 2, 121—137.
71. Prabchu V. G., Oester Y. T. J. *Pharmacol. a. exper. Ther.*, 1962, 138, 2, 241—248.
72. Ranson S. W. *Arch. Neurol. a. Psych.*, 1928, 20, 4, 663—701.
73. Ranson S. W. *Arch. Neurol. Chicago*, 1931, 26, 1122—1145.
74. Ranson S. W., Billingsley D. R. *Amer. J. Physiol.*, 1916, 40, 571—589.
75. Renshaw B. J. *Neurophysiol.*, 1941, 4, 2, 167—173.

76. Renshaw B. J. Neurophysiol., 1946, 9, 3, 191—204.
77. Schaefer H. Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 1944, 203, 1, 59—84.
78. Sherrington C. S. New Haven a. London, Yale University Press., 1906.
79. Sherrington C. S., Owen A. G. W. J. Physiol., 1911, 43, 232.
80. Sverdlov J. S. Bioch. Pharmacol., 1963, Suppl. v. 12, 2 Internat. Pharmacol. Meeting, Prague, 1963, p. 230.
81. Wall P. D. J. Physiol., 1962, 164, 3, 508—526.
82. Webster R. A. Brit. J. Pharmacol., 1962, 18, 1, 150—160.
83. Wilson V. J. Nature, 1963, 198, 4877, 290—291.
84. Wilson V. J., Diecke F. P. J., Talbot W. H. J. Neurophysiol., 1960, 23, 6, 659—666.
85. Wright E. A., Morgan R. S., Wright G. P. J. Pathol. a. Bakteri., 1950, 62, 4, 569—583.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ВОСПАЛЕНИЕ

С. И. ФРАНКШТЕЙН

*Институт нормальной
и патологической физиологии
АМН СССР (Москва)*



Начнем с известной для каждого патолога истины: любое повреждение ткани, чем бы оно ни было нанесено — травмой, ожогом, химическим раздражителем, микробами, вирусами и т. д., — вызывает воспалительную реакцию. Вот почему воспаление лежит в основе подавляющего большинства органических заболеваний, как бы резко они ни отличались друг от друга по своей клинической картине.

Многочисленными наблюдениями клиницистов, неоднократно воспроизведенными в эксперименте, установлено, что воспаление вызывает раздражение нервных окончаний и таким путем способно рефлекторно изменять разнообразные функции организма.

Уже сама характеристика воспалительного очага делает очевидным, что он не может не изменить потенциала клеточной мембраны. Действительно, в тканях, подвергшихся воспалению, накапливается большое ко-

личество продуктов распада, резко повышается кислотность, увеличивается количество различных ионов, в частности калия, увеличивается количество ацетилхолина, холинэстеразы и т. д. Таким образом, воспалительный очаг действительно является своеобразным генератором, локализованным в самом организме (2).

Физиологи нередко для изучения ряда поведенческих и функциональных реакций вызывают длительное раздражение различных участков нервной системы через имплантированные электроды. Воспалительный очаг не требует какой-либо энергии извне, она образуется в процессе развития воспаления.

Рассмотрим последовательно особенности импульсации, возникающей в очаге воспаления, изменения, вызываемые в центральной нервной системе (о которых мы судили по спинальным моно- и полисинаптическим рефлексам и вызванным ответам коры), обнаруженное по ходу этих исследований участие тормозных синапсов в ограничении патологических реакций, вызываемых воспалением.

Импульсация из очага воспаления. Для исследования волокон, по которым распространяется импульсация из очага воспаления, мы пользовались методикой, предложенной Дагласом и Ритчи (1). Если навстречу импульсации с периферии направить антидромно сложный потенциал действия, вызванный электрическим раздражением афферентного нерва, то импульсы, распространяющиеся по одним и тем же волокнам навстречу друг другу, подвергаются окклюзии и гасятся. По изменению амплитуды отдельных колебаний сложного потенциала легко установить, таким образом, по каким волокнам распространяется афферентация из исследуемого источника.

Впервые применив этот метод, авторы установили весьма важный факт. Оказалось, что импульсация, вызываемая тактильным раздражением, которая, как предполагалось ранее, распространяется только по толстым миелинизированным, быстро проводящим волокнам группы А, в действительности распространяется и по тонким, немиелинизированным, медленно проводящим волокнам группы С и, что особенно важно, импульсация, распространяющаяся по С волокнам, в отношении степени дифференцировки ощущения не уступает импульсации, распространяющейся по А волокнам. В свете новых данных старое представление о том, что С волокна служат только для проведения болевой импульсации, оказалось несостоятельным.

Однако пользуясь своим методом встречных раздражений, авторы не смогли обнаружить, что С волокна проводят ту импульсацию, которая была за ними общепризнана, т. е. болевую. Вызывая ограниченный ожог ткани, они не обнаружили никаких изменений в сложном потенциале действия, направленном навстречу ожидаемой с места ожога импульсации. Авторы объяснили это тем, что их метод способен выявить импуль-

тацию источника только в том случае, если он вовлекает больше 5% волокон.

Это навело нашу сотрудницу З. Н. Сергееву на следующее соображение. Если при очаговом ожоге компоненты сложного потенциала, проводящие болевую импульсацию, не изменяются только потому, что при этом вовлекается мало волокон, то в случае, когда на месте ожога или повреждения ткани, вызванного каким-либо другим способом, разовьется воспаление, в процесс должно быть вовлечено достаточное количество нервных волокон для выявления их методикой Дагласа и Ритчи. Другими словами, неудача авторов метода была обусловлена тем, что они ограничились исследованием непосредственного эффекта повреждения ткани, не проследив изменений, развивающихся на более поздних этапах на месте повреждения.

В связи с этим опыты были поставлены следующим образом. Вначале вызывалось воспаление, как это обычно принято в экспериментальной патологии, инъекцией 0,2—0,5 мл скипидара под кожу тыла стопы, а затем, когда воспаление уже было ярко выраженным, сравнивали сложные потенциалы действия, вызываемые раздражением афферентных нервов, иннервирующих тыл стопы, *n. saphenous* на пораженной и здоровой лапах.

Опыты ставили на кошках. *N. saphenous* отпрепаровывали в верхней части бедра и на протяжении 2—3 см осторожно отделяли от окружающей ткани. Проксимально в области паха нерв перерезали и его периферический конец помещали на стимулирующие биполярные платиновые электроды. Электроды с нервом погружали в углубление, сделанное из разрезанной кожи и заполненное вазелиновым маслом температуры 30—35°. Нерв раздражали одиночными прямоугольными импульсами из электростимулятора типа СИФ-3. Силу и длительность раздражения подбирали так, чтобы вызвать максимальное возбуждение соответствующих волокон. Стимулирующие электроды помещали на веточке *n. saphenous*, иннервирующей кожу внутренней стороны лодыжки и стопы и названной Дагласом и Ритчи лодыжечной веточкой. Электрические потенциалы записывали фотографически через усилитель электромиографа ДИЗА и электронно-лучевой осциллограф типа С 1-4. Каждая запись была результатом наложения пяти пробегов луча с интервалом в 1 секунду.

N. saphenous у кошки содержит следующие группы волокон: $A_{\alpha\beta}$, $A\delta$ и C . Соответственно при одиночном максимальном для данной группы волокон электрическом раздражении возникают три основных колебания. При очень тщательной препаровке нервов компоненты сложного потенциала действия, как правило, одинаковы по форме и величине на обеих задних конечностях. У подопытных животных, как правило, обнаруживается четкая асимметрия компонентов сложного потенциала действия — $A\delta$ и C компоненты на пораженной конечности значительно уменьшаются. Это значит, что импульсация из воспалительного очага распространяется именно по этим волокнам.

З. Н. Сергеева внесла, на наш взгляд, еще одно остроумное дополнение к методике Дагласа и Ритчи. Заключается оно в следующем. Если

описанное изменение компонентов сложного потенциала действительно зависит от импульсации из воспалительного очага, то при перерезке нерва ниже регистрирующих электродов, т. е. при устранении афферентации из воспалительного очага, компоненты $A\delta$ и C сложного потенциала должны увеличиваться. Тако оно и происходит. На здоровой лапе перерезка нерва на том же уровне не вызывала изменения этих потенциалов (рис. 1, 2).

Таким образом, импульсация из воспалительного очага распространяется по $A\delta$ и C волокнам, т. е. волокнам, по которым, как это установлено еще Эдрианом (3), распространяется болевая импульсация. Однако в свете новых данных нет никакого основания полагать, что импульсация из очага поражения ограничивается болевыми импульсами. В настоящее время установлено, что по этим волокнам распространяется импульсация и из других рецепторов кожи — механорецепторов, температурных, хеморецепторов. Таким образом, обнаружение активности $A\delta$ и C волокон в настоящее время не позволяет утверждать, что воспалительный процесс вызывает раздражение лишь болевых окончаний. Вероятно, воспалительный процесс может вызывать возбуждение тех рецепторов, которые реагируют на механическое, термическое или химическое раздражение. Такое предположение в отношении воспалительного процесса тем более закономерно, что воспаление вызывает в тканях сложный комплекс механических, физико-химических и биохимических расстройств. Приведенные данные разрешают, однако, утвер-

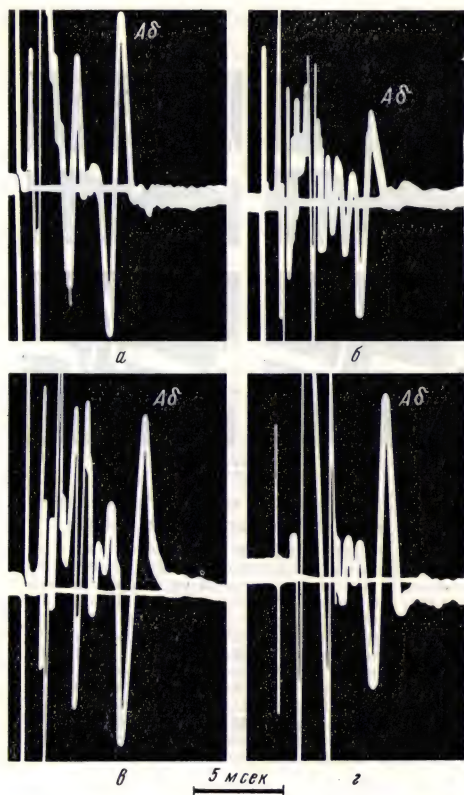


Рис. 1. Компоненты сложного потенциала действия п. saphenous кошки.

а — на неповрежденной конечности; *б* — на поврежденной конечности; колебание $A\delta$ значительно снижено; *в* — после перерезки нерва ниже регистрирующих электродов на неповрежденной конечности; колебание $A\delta$ увеличивается после выключения афферентации из очага воспаления. Расстояние между раздражающими и регистрирующими электродами 88 мм. Каждая запись — результат наложения 5 пробегов луча с интервалом в 1 секунду. Регистрация произведена через 24 часа после повреждения конечности.

ждать, что, какие бы рецепторы ни возбуждались воспалительным процессом, они иннервируются главным образом Ад и С волокнами с низкой скоростью проведения.

Моно- и полисинаптические рефлексy. Как было впервые показано Ллойдом, при раздражении соответствующих афферентных волокон периферических нервов на переднем корешке регистрируется моносинаптический потенциал, отражающий количество мотонейронов, вовле-

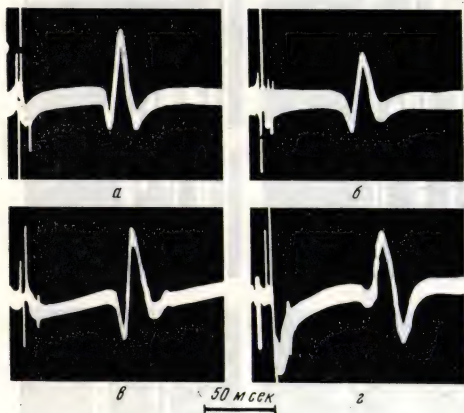


Рис. 2. Компонент С сложного потенциала действия п. saphenous кошки.

а — на неповрежденной конечности; б — на поврежденной конечности компонент С снижен; в — после перерезки нерва ниже регистрирующего электрода на неповрежденной конечности; г — на поврежденной конечности, компонент С увеличивается после выключения афферентации из очага воспаления. Расстояние между раздражающими и регистрирующими электродами 88 мм. Каждая запись — результат наложения 5 пробегов луча с интервалом в 1 секунду. Регистрация произведена через 24 часа после повреждения конечности.

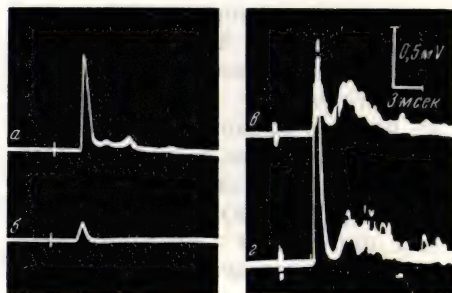


Рис. 3. Моно- и полисинаптические рефлексy с п. gastrocnemii поврежденной конечности (б) по сравнению с неповрежденной конечностью (а) снижены. Моносинаптические рефлексy с п. peroneus communis поврежденной конечности (г) по сравнению с неповрежденной конечностью (в) повышены.

ченных в реакцию, а затем полисинаптический потенциал, отражающий степень вовлечения вставочных нейронов. Это позволяет применить указанные тесты для исследования участия нервной системы в рефлекторных реакциях, вызываемых различными раздражителями. Мы применили их для исследования участия нервной системы в реакциях на раздражение из воспалительного очага. Соответствующие опыты были поставлены З. Г. Бияшевой.

Как и в предыдущих экспериментах, воспалительный процесс вызывали введением скипидара в тыл стопы одной из задних конечностей, а затем сравнивали моно- и полисинаптические рефлексy со здоровой

и больной конечности. Эти рефлексy исследовали с двух антагонистических центров — центра сгибателей и центра разгибателей. Соответственно вызывали раздражение нервов, иннервирующих сгибательные и разгибательные мышцы (*p. peroneus* и *p. gastrocnemius*).

Опыты проводились на ненаркотизированных спинальных кошках. Спинальный мозг перерезали на уровне C_7 — Th_1 . После перерезки спинного мозга производили ламинэктомию люмбосакральной области. Передние корешки S_5 — S_1 отпрепаровывали с обеих сторон интрадурально и перерезали. Для регистрации моно- и полисинаптических ответов использовали передние корешки. Тестирующее раздражение наносили на центральные отрезки предварительно перерезанных нервов, иннервирующих антагонистические мышцы — *p. gastrocnemius med. et lat.*, иннервирующие разгибатели и *p. peroneus com.*, иннервирующий сгибатели и кожу стопы. Сила применявшегося раздражения была сверхмаксимальна для группы волокон 1. Для предохранения нервов от высыхания и создания стабильных температурных условий их погружали в подогретое до 37—39° насыщенное вазелиновое масло. Температуру тела кошки поддерживали на уровне 37—39°. Для стимуляции нервов одиночными прямоугольными импульсами тока использовали стимулятор фирмы Sanei. Двухлучевой осциллограф той же фирмы использовали для регистрации ответов.

Оказалось, что в результате импульсации из воспалительного очага на стопе моносинаптические рефлексy сгибателей облегчаются — амплитуда их становится больше; наоборот, моносинаптические рефлексy разгибателей тормозятся, амплитуда их снижается. Эта разница в рефлексax выявляется отчетливо только со 2—3-го дня после повреждения лапы. Полисинаптические рефлексy изменялись менее закономерно по сравнению с моносинаптическими (рис. 3).

Соотношение между моносинаптическими рефлексами сгибателей и разгибателей может быть изменено, если, как показал наш сотрудник И. Б. Свистунов, изменить локализацию воспалительного процесса. Еще Sherrington установил, что раздражение проксимальных отделов конечностей вызывает не сгибательный, а разгибательный рефлекс. Оказалось, что при локализации воспалительного процесса на бедре импульсация из него действительно вызывает облегчение моносинаптических рефлексов разгибателей, а моносинаптические рефлексy сгибателей тормозятся, т. е. как раз обратнo тому, что наблюдается при локализации воспалительного процесса на стопе.

Интересно, что при локализации воспалительного процесса на бедре изменение моносинаптических рефлексов проявляется раньше — уже через час после повреждения конечности. Очень важно, что в этих опытах И. Б. Свистунов одновременно исследовал и способность воспроизведения ответов центров сгибателей и разгибателей на ритмическое раздражение афферентных нервов. Оказалось, что в центрах разгибателей способность воспроизведения ответов увеличивается, в центрах сгибателей уменьшается.

Как объяснить полученные результаты?

Современные электрофизиологические методы исследования с применением микроэлектродной техники позволили отчетливо установить, что генерация спайка зависит от величины заряда нейрона, от степени поляризации его мембраны. Поступающий к нейронам импульс вызывает местное снижение мембранного потенциала, а затем, когда оно достигает определенной величины, нейрон разряжается и возникает спайк. Естественно, что чем ниже мембранный потенциал нейрона, тем легче достигается пороговая величина и тем легче нейрон разряжается. Наоборот, чем выше мембранный потенциал нейрона, тем труднее он разряжается под влиянием поступающего импульса.

Отсюда можно предположить, что сущность изменений, вызываемых импульсацией из очага воспаления, заключается в том, что она приводит к частичной подпороговой деполяризации одних и гиперполяризации других нейронов. В результате тестирующее раздражение афферентных нервов вовлекает большее или меньшее количество нейронов, что и приводит к увеличению или уменьшению моносинаптического рефлекса. Этому же соответствует и изменение способности центра воспроизводить ответы на ритмическое раздражение. Как известно, на фоне деполяризации она увеличивается, на фоне гиперполяризации — уменьшается. Но тогда не эти ли изменения и лежат в основе извращения реакций патологически измененных органов на адекватное раздражение? Действительно, как известно, при воспалении конечность быстрее и резче отдергивается даже на легкое прикосновение. При воспалении легких или миокарда даже обычная физическая нагрузка вызывает резкую одышку и тахикардию. При язве желудка возникает чрезмерное увеличение секреции на адекватное раздражение и т. д. Очевидно, импульсация, поступающая в этих случаях из патологически измененных тканей, вызывает подпороговую деполяризацию нейронов тех центров, которые регулируют деятельность соответствующих органов. Порог возбуждения нейронов этих центров снижается и они теперь легче разряжаются на адекватное раздражение — реакции их усиливаются точно так же, как это имело место в ответ на тестирующее раздражение в наших опытах. Приведенные эксперименты вскрывают физиологический механизм одной из характерных особенностей реакций патологически измененных органов.

Первичные ответы коры головного мозга. Благодаря современным электрофизиологическим методам четко показано, что каждая рецепторная область организма имеет свою зону представительства в коре головного мозга. Возбуждение, поступающее из той или другой области в кору по специфической проекционной системе, вызывает в соответствующей зоне представительства первичный ответ, состоящий из положительного и отрицательного колебания, за которыми следуют уже вторичные стветы, зависящие от распространения возбуждения по неспецифической системе.

Методикой вызванных потенциалов и воспользовался Л. Н. Смолин для выявления изменений, вызываемых импульсацией из воспалительного очага в корковых нейронах.

Воспалительный процесс, как и в предыдущих опытах, вызывался на одной из задних лап, а затем сравнивались пороги раздражения малоберцовых нервов, необходимые для получения вызванных потенциалов со здоровой и больной конечности в корковых зонах их представительства, в сенсомоторной области коры.

Поверхностные малоберцовые нервы не перерезали. В острых опытах их осторожно отпрепаровывали с области лодыжки тупыми стеклянными крючками и вместе с раздражающими биполярными платиновыми электродами погружали в вазелиновое масло. Раздражение нервов осуществляли с помощью стимулятора «мульти-стим» фирмы ДИЗА прямоугольными импульсами с длительностью 0,05 мсек и напряжением от 0,2 до 10 в. Правый и левый нерв раздражали поочередно с частотой 0,2 или 0,3 гц. Потенциалы коры отводили монополярно.

Во время регистрации вызванных потенциалов животные находились под нембуталовым наркозом такой глубины, при которой спонтанная электрическая активность коры либо полностью отсутствовала, либо была выражена незначительно. В течение опыта необходимую глубину наркоза поддерживали повторными инъекциями раствора нембутала под кожу или внутривенно (обычно 100—150 мг). Регистрирующие электроды представляли собой стальные иглы. Эти электроды осторожно вбивались в точку кости черепа (на дне предварительно вскрытой лобной пазухи), в которой регистрировался наибольший первичный ответ при раздражении контралатерального поверхностного малоберцового нерва. Индифферентный электрод укрепляли в костях лобной пазухи. Потенциалы коры усиливали мнитографом фирмы ДИЗА и фотографировали фотоаппаратом «Кристалл» с экрана осциллоскопа С 1-4. Пяти кошкам за 10 дней до опыта были вживлены биполярные раздражающие электроды на поверхностные малоберцовые нервы левой и правой конечностей по модифицированной методике В. Г. Филимонова и регистрирующие электроды в соответствующие представительства первой соматосенсорной области коры полушарий.

Оказалось, что у подавляющего большинства животных под влиянием импульсации из воспалительного очага первичные ответы в полушарии, контралатеральном к очагу пораженной лапы, облегчались. Порог раздражения малоберцовых нервов на пораженной лапе снижался. В ряде опытов небольшое снижение порога, примерно на 20%, наблюдалось уже в первую минуту после повреждения. Через несколько часов и на 2-е и 3-и сутки после повреждения, когда очаг воспаления был особенно хорошо выражен, порог снижался еще больше—в $1\frac{1}{2}$, иногда 2 и даже 3 раза. Представляет интерес, что облегчались не только первичные, но и вторичные ответы (рис. 4).

На рис. 4 представлены первичные и вторичные ответы в 1-й соматосенсорной области коры левого (I) и правого (II) полушария на раздражение контралатеральных поверхностных малоберцовых нервов кошки до (А) и после (Б) повреждения — при воспалении задней лапы. На рис. 4, А видно, что до повреждения лапы раздражение нервов как левой, так и правой конечностей током напряжением 250—300 мв не вызывает ни

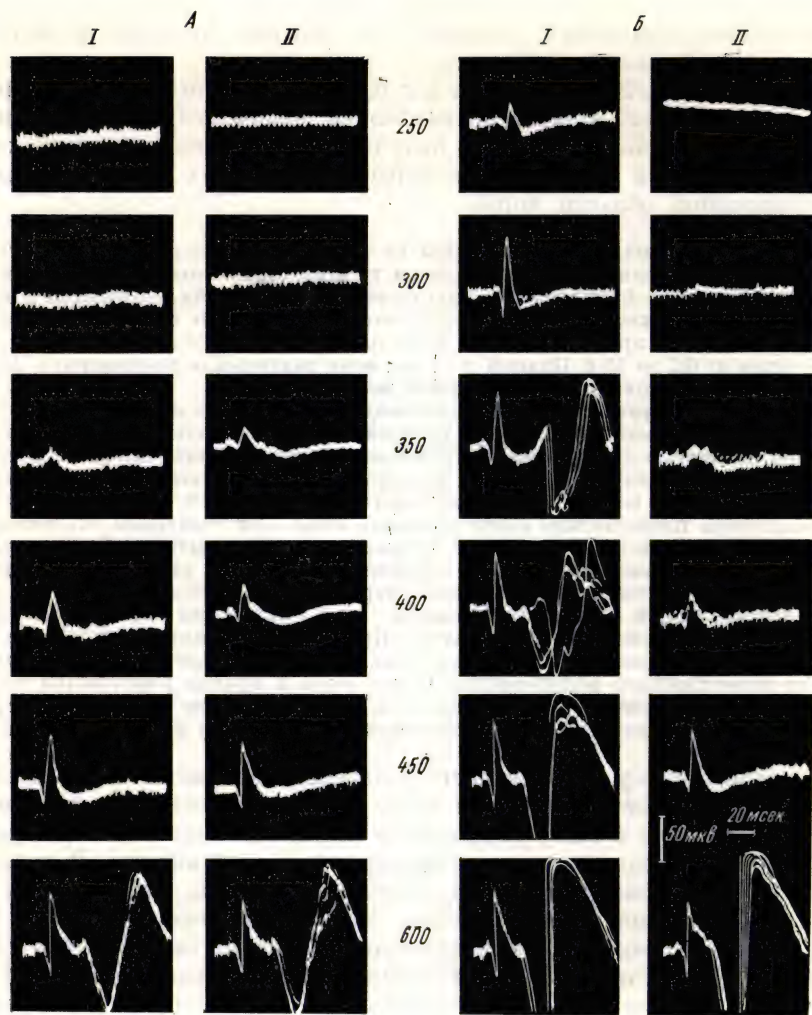


Рис. 4. Вызванные потенциалы в 1 соматосенсорной области коры при раздражении поверхностного малоберцового нерва.

А — до повреждения; Б — после повреждения правой задней конечности. I — левое полушарие; II — правое полушарие. Порог раздражения нерва поврежденной конечности снижается (Б, I), вызванные потенциалы возникают при менее сильном раздражении нерва. Числа между колонками обозначают силу раздражения нервов в милливольтах.

первичных, ни вторичных ответов. Усиление раздражения до 350 мв вызывает небольшой первичный ответ в соответствующих проекционных областях правого и левого полушария. По мере дальнейшего усиления раздражения амплитуда первичных ответов как в левом, так и в правом полушарии постепенно увеличивается, достигая максимума при силе раздражения нерва левой конечности 450 мв и правой конечности — 500 мв (на рисунке не показаны первичные ответы на раздражение нервов током напряжением 500 мв). Дальнейшее усиление раздражения (600 мв) уже не увеличивает амплитуды первичного ответа, но вызывает вторичный ответ.

На рис. 1, Б показаны первичные и вторичные ответы коры больших полушарий той же кошки через 2 часа после повреждения правой задней лапы, когда вся стопа вплоть до голеностопного сустава уже сильно отекала. Видно, что порог раздражения нерва пораженной конечности для вызова первичных и вторичных ответов значительно снизился. Теперь первичные ответы в левом полушарии стали возникать при раздражении нерва правой (пораженной) конечности уже при напряжении стимулирующего тока 250 мв, а вторичные ответы — при напряжении 350 мв. Как видно на рис. 1, Б, такое снижение раздражения нерва пораженной конечности наблюдалось даже во время очень глубокого наркоза, когда спонтанная электрическая активность коры была полностью подавлена. В то же время порог раздражения нерва здоровой конечности для вызова первичных и вторичных ответов остался прежним — соответственно 350—600 мв.

В других опытах, не иллюстрированных на данном рисунке, порог раздражения нерва здоровой конечности также не изменялся или даже несколько повышался во время глубокого наркоза или спустя 1—2 часа и позже после повреждения противоположной лапы. При неглубоком же наркозе, причем обычно в первые минуты после повреждения, порог раздражения нерва несколько снижался (не более чем на 20%) и на здоровой стороне.

Снижение порога раздражения с нерва пораженной конечности, необходимого для получения вызванных потенциалов в контралатеральном полушарии, можно, по-видимому, объяснить аналогично тому, как мы объясняли облегчение спинальных моносинаптических рефлексов — импульсация из очага воспаления вызывает подпороговую деполяризацию постсинаптической мембраны тех нейронов, которые участвуют в генерации вызванных потенциалов. В результате порог раздражения этих нейронов снижается и они начинают отвечать на менее сильное тестирующее раздражение нервов, на менее сильный пресинаптический залп. Еще предстоит решить, в какой мере в облегчении вызванных потенциалов в коре имеет значение облегчение ответов на предшествующих этапах распространения импульсации из воспалительного очага, в частности в спинном мозгу.

Однако одно обстоятельство привлекает к себе особое внимание в этих опытах: во многих из них, как указывалось, облегчение первичных ответов возникало очень быстро после повреждения конечности, значительно раньше, чем облегчение моносинаптических рефлексов на спинальном уровне. Чем это объясняется? Известно, что мембранный потенциал нейронов коры ниже мембранного потенциала нейронов спинного мозга. Это,

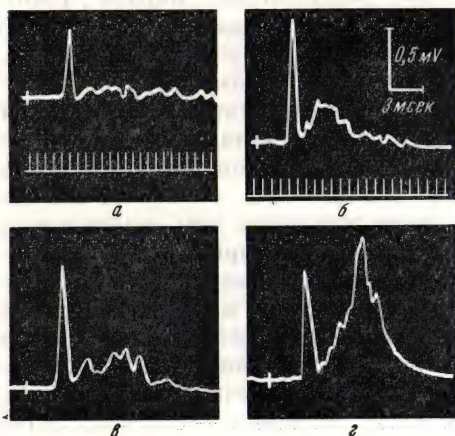


Рис. 5. Моно- и полисинаптические рефлексы с поврежденной конечности (б) больше, чем моно- и полисинаптические рефлексы с неповрежденной конечности (а). Инъекция стрихнина вызывает более резкое увеличение полисинаптических рефлексов на поврежденной (г), чем на неповрежденной (в) конечности.

вероятно, связано с тем, что нейроны коры в большей степени подвергаются подпороговой бомбардировке, чем нейроны спинного мозга. Более низкий мембранный потенциал нейронов коры, по-видимому, и обуславливает то, что импульсация из очага поражения скорее способна вызвать реакцию облегчения на этом уровне, чем на спинальном. Возможно этим объясняется тот факт, что у интактного животного сгибательный рефлекс на повреждение конечности возникает значительно раньше, чем у спинального.

Тормозные синапсы и компенсация патологических реакций. Как известно, одним из самых замечательных открытий современной электрофизиологии являются вставочные нейроны Реншоу. До Реншоу предполагалось, что импульсация из мотонейронов прямо по аксону направляется к эффек-

тору. На самом деле оказалось, что часть импульсации по коллатеральным аксонам через тормозной вставочный нейрон направляется обратно к мотонейрону и таким образом притормаживает его активность. Чем больше направляется импульсация из нейрона, тем больше она притормаживается. Аналогичные тормозные механизмы были установлены не только у мотонейронов, но и на всем интранейронном полисинаптическом пути, в самых различных структурах центральной нервной системы.

лительным процессом на одной из задних конечностей, но при этом была установлена следующая важная особенность: на стороне поврежденной конечности полисинаптические рефлексy увеличивались на 100—200% и были больше, чем на здоровой конечности (рис. 5).

С точки зрения физиологического анализа, здесь представляет интерес вопрос о том, на каком уровне выключаются тормозные синапсы. Преимущественное усиление полисинаптических рефлексов свидетельствует скорее в пользу того, что тормозные синапсы выключаются на интранейронном пути, хотя, вероятно, не следует исключать и возможности выключения тормозных синапсов и на мотонейронах.

Но что здесь совершенно бесспорно: эти опыты вскрывают один из интереснейших механизмов компенсации патологических реакций. Действительно, если в организме возник воспалительный процесс, значительная и необычная импульсация поступает в центральную нервную систему. Но чем больше посылается этой импульсации, тем больше она затормаживается. Достаточно снять стрихнином эту возможность самозатормаживания, и патологическая реакция окажется чрезмерно большой. Она может потерять свое биологическое приспособительное значение и стать попросту вредной.

Интересно, что то же самое, как показал Л. Н. Смолин, наблюдается при исследовании вызванных потенциалов коры. Под влиянием стрихнина в контралатеральном к очагу поражения полушарии вызванные потенциалы облегчаются резче, чем в гомолатеральном полушарии (рис. 6). Следовательно, и участие коры в патологической реакции также регулируется активностью тормозных синапсов. И здесь чем больше импульсации из патологического очага поступает в корковые нейроны, тем в большей степени она затормаживается.

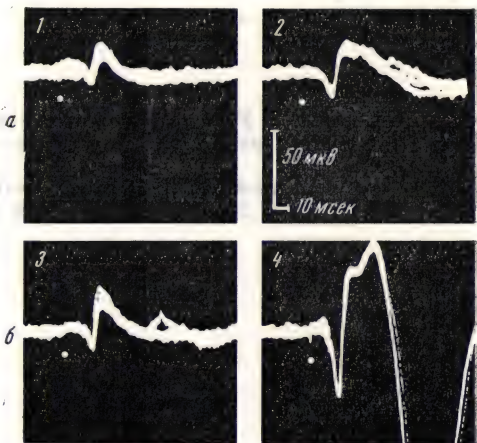


Рис. 6. Первичные ответы первой соматосенсорной области коры левого (1, 3) и правого (2, 4) полушария на раздражение контралатеральных поверхностных берцовых нервов.

Интенсивность раздражения во всех случаях 350 мв. Каждая кривая образована пятью пробегами луча. Момент раздражения обозначен белой точкой под каждой кривой. Видно, что после внутривенного введения стрихнина первичные ответы увеличились значительно больше в контралатеральном к пораженной конечности полушарии (4), нежели в ипсилатеральном (3). Кроме того, в контралатеральном полушарии (4) появились вторичные ответы. а — до введения стрихнина; б — после введения стрихнина.

Много лет многие исследователи, в том числе и мы, изучали значение высших отделов нервной системы в развитии и компенсации патологических реакций. Как правило, эти исследования ограничивались феноменологическим установлением фактов. Электрофизиологические исследования позволяют вскрыть процессы осуществления этой компенсации. Именно на пути использования этих методов мы еще глубже проникнем в механизмы реакций, вызываемых импульсацией из воспаления — процесса, которым, как уже указывалось, проявляется подавляющее большинство заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даглас и Ритчи. Чувствительная функция безмякотных афферентных волокон кожного нерва. В кн.: Нервные механизмы боли и зуда. Изд. ИЛ. М., 1962, стр. 33—57.
2. Франкштейн С. И. Рефлексы патологически измененных органов. М., 1951.
3. Эдриан Е. Д. Основы ощущений. М., 1931.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТОНУСА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В. И. КЛИМОВА-ЧЕРКАСОВА

*Институт экспериментальной медици-
ны АМН СССР (Ленинград)*



Несмотря на продолжительную историю вопроса о тоне вегетативной нервной системы, функциональном балансе симпатического и парасимпатического ее отделов, сущность тонуca и его природа остаются еще не раскрытыми. Выдвинутые в свое время и основанные на клинических наблюдениях определения «ваготония» и «симпатикотония» в настоящее время считаются едва ли не архаичными. Между тем содержание, вложенное в понятие «тонус», в последнее время все в большей мере привлекает к себе интерес нейрофизиологов.

Тонус как показатель функциональной активности характеризует физиологическую роль различных структур центральной нервной системы. В настоящее время известно, что тонус коры как постоянно существующее возбуждение обеспечивает ее работоспособность (5, 7). Тоническая

активность ретикулярной формации стволовых отделов мозга оказывает двустороннее влияние — на функциональную характеристику коры и каудально расположенные отделы центральной нервной системы (29). В сфере центральной тонической регуляции оказывается интегративная функция высших отделов мозга, так же как и подкорково-стволовых отделов, влияющих на функции висцеральных органов и скелетной мускулатуры. Разбор механизмов, по которым осуществляются межцентральные отношения тонически активных участков центральной нервной системы, расположенных на разных ее уровнях, выходит за рамки поставленной задачи. В данном случае лишь ставится на обсуждение вопрос о центральном тоне как одной из важных проблем нейрофизиологии, с которой неразрывно связано изучение тонуса вегетативной нервной системы. За последнее время наметилась тенденция рассматривать значение вегетативного тонуса не только как регулятора висцеральной и вазомоторной деятельности, но и для формирования активности высших отделов центральной нервной системы (18, 32). Если сравнительно нетрудно наметить вопросы, с которыми соприкасается проблема центрального тонуса, то значительно сложнее определить критерии самого тонуса. Вероятно, показатели будут различаться в зависимости от того, о какой нервной структуре пойдет речь и к какой функциональной системе направлены тонические влияния. С уверенностью можно утверждать только то, что в любом случае заключение о наличии или отсутствии тонических влияний основывается на изменении функции органа или других отделов центральной нервной системы после разобщения их с центральным звеном иннервации (например, ускорение ритма сердечных сокращений после ваготомии, или гипертонус спинномозговых экстензорных или флексорных центров после децеребрации).

Принятое «измерение» тонуса центра составляется по характеру изменений функции связанного с ним эффектора. Однако такого рода оценка дает только косвенное представление о количественной характеристике тонуса и не раскрывает центральных механизмов, обеспечивающих тонические влияния на периферию. Более точная характеристика тонуса, которая может служить качественным и количественным его показателем, основана на современном представлении о центральном тоне как постоянно существующем возбуждении.

Деятельность любого нервного центра проявляется в фазной активности при рефлекторных реакциях, пути которых идут через этот центр, и в постоянных тонических влияниях. Фазная активность — это возбуждение центра при экстренных сдвигах гомеостаза (на разного рода интересующих эстероцептивные раздражения). Она характеризуется параметрами рефлекторной возбудимости, т. е. порогом, интенсивностью возбуждения.

Оставляя в стороне терминологическую сторону понятия «тонус» (в отношении нервной системы иногда оспаривается правильность упо-

требления этого понятия в отличие от мышечной системы), все же необходимо раскрыть его содержание на основе некоторых теоретических предпосылок. Под тонусом следует понимать то деятельное состояние данной нервной структуры, в основе которого находится относительно постоянное возбуждение, обеспечивающее непрерывный поток импульсов по соответствующим эфферентным проводникам. Тоническая активность центра является результирующей суммарной величиной возбуждения входящих в него нейронов. Чем больше тонически активных нейронов, тем выше тонус. Возможно, что при этом важна и качественная характеристика каждого тонически активного нейрона. Поэтому тонус характеризуется частотой импульсов и их амплитудой.

Тоническая активность центра обусловлена, с одной стороны, метаболизмом самих клеток. Это аутохтонный, собственный, или, по Schaefer (30), целлюлярный, тонус, а по А. И. Смирнову (11) — химический. С другой стороны, она поддерживается рефлекторно благодаря постоянному притоку импульсов по многочисленным афферентным путям от рецепторных зон. По Schaefer, это — рефлекторный тонус. С обоими этими механизмами — гуморальным и рефлекторным — связана природа так называемой спонтанной, или основной биоэлектрической активности, которая и характеризует центральное тоническое возбуждение. Нетрудно заметить, что фазная и тоническая активность обусловлены одинаковыми механизмами, но различаются по временной характеристике. Рефлекторное возбуждение ограничено временем действия раздражителя или коротким последствием. Оно характеризуется изменениями спонтанной биоэлектрической активности в этот период. Тоническое возбуждение характеризуется продолжительностью и является фоном для рефлекторного. Как только возникают изменения во внутренней среде организма, тоническая активность вегетативного центра переходит в рефлекторную.

Таким образом, по электрофизиологической характеристике можно оценивать функциональное состояние центров вегетативной иннервации органов.

При изучении тонуса вегетативной нервной системы особый интерес представляет тоническая активность группы нейронов, осуществляющих тормозные влияния на периферии и, в частности, на сердечную деятельность. Поэтому нам кажется целесообразным показать некоторые закономерности формирования тонуса вегетативных центров на примере иннервации сердца.

Точная локализация «сердечного центра» в ядрах блуждающего нерва не установлена, но преимущественно ее относят к дорсальному ядру и *n. ambiguus*. Неизвестно пространственное и количественное распространение нейронов, причастных к регуляции парасимпатической регуляции сердечной деятельности. Традиционные критерии тонических влияний блуждающего нерва на сердце (учащение ритма при действии атропина

и ваготомии, характер электрокардиограммы, некоторые клинические пробы) показывают относительную их величину в условных единицах и не дают ответа на вопрос о внутренних причинах изменений тонуса. Необходимость электрофизиологического изучения вегетативного тонуса вызвана еще и тем, что природа многих патологических изменений тонуса, а также видовых его различий остается неясной.

О тонической активности центра можно судить по спонтанной активности при непосредственной фокальной регистрации активности определенной группы нейронов. Однако при фокальном отведении в под-электродный участок попадают группы нейронов, функциональную принадлежность которых определить практически невозможно, а сама осциллограмма отражает их суммарную активность. Непосредственное микро-электродное отведение также не дает представления о тоне группы нейронов определенной функциональной принадлежности, хотя благодаря этому методу можно получить качественную характеристику отдельных нейронов, включенных в центры блуждающего нерва.

Эффективным методом является регистрация импульсной активности в нервных проводниках, когда с общего ствола тоже записывается суммарная активность, но при расщеплении его на тонкие пучки можно наблюдать разряды в ограниченной группе волокон и даже в одиночном волокне. Преимуществами этого метода являются: 1) возможность регистрировать наряду с суммарной импульсацией потенциалы, относящиеся к небольшой группе или одному волокну; 2) возможность параллельного наблюдения разрядов в волокнах разной функциональной принадлежности и различной функциональной характеристики; 3) возможность раздельной регистрации центрифугальной и центрипетальной импульсации. Перерезанное волокно всегда создает гарантию регистрации тех импульсов, которые направляются от центра к периферии. Функциональную принадлежность можно определить в отдельных случаях по синхронности разрядов с циклами ритмически работающих органов и, как правило, по эффекту на раздражение периферического отрезка нерва. Так, волокна, проводящие импульсы, тормозящие или ускоряющие сердечный ритм, определяются по соответствующим реакциям на раздражение. Совершенно необходимым условием для правильного истолкования электрофизиологических показателей тонуса является параллельная регистрация электрокардиограммы, уровня кровяного давления и дыхания, так как по согласованности изменений характера электрической активности и индикаторов вегетативных функций можно судить о значении центрального возбуждения для периферии.

Электрофизиологический метод изучения тонической активности вегетативных волокон используется давно, но большая часть этих работ относится к исследованиям симпатической нервной регуляции (16, 17, 21, 27, 28, 33). Среди этих работ лишь единичные посвящены изучению то-

нической парасимпатической активности. Schaefer объясняет это чисто техническими трудностями, так как в нервах сердца и кожи, которые по ряду соображений являются наиболее удобным объектом, преобладают симпатические (адренергические) волокна, а парасимпатическую активность зарегистрировать удается редко. Возможно, это связано и с видовой характеристикой тонуса блуждающих нервов. У кошек, как известно, упомянутые сердечные центры не обладают такой активностью, как у собак. У последних, по нашим данным, разряды в парасимпатических волокнах на шее встречаются чаще, чем у кошек (4). Тоническая активность в симпатических волокнах отличается от парасимпатических по характеру разрядов.

Подробное описание характера разрядов в разных волокнах нервов сердца кошек дано в работе Н. Marguth с соавторами (27). Классификация волокон по типу разрядов основана на принципах электрофизиологической характеристики нервной активности, представленной J. Erlanger и Н. Gasser в 1937 г. (19). Осциллограммы парасимпатических волокон, относящихся к регуляции дыхания, сердечной деятельности или пищеварительного тракта, всегда в большей или меньшей мере отличаются по специфическому ритму разрядов. Осциллограммы симпатических нервов сердца по своему характеру не отличаются от нейрограмм любого другого симпатического волокна. На основании этого Schaefer считает, что функциональное значение симпатической иннервации отражает общие черты центрального вазомоторного тонуса.

Судя по многочисленным работам, тоническая симпатическая активность действительно не обладает специфичностью, несмотря на разнообразие потенциалов, как по амплитуде, так и по продолжительности разрядов, группирующихся в разном ритме, но чаще всего пульсовом и иногда дыхательном. Ускоряющие и усиливающие волокна не различаются по электрофизиологическим критериям, хотя в усиливающем нерве Павлова у кошек регистрируется тоническая активность, связанная как с *g. stellatum*, так и с центрами блуждающего нерва (8). Количественная характеристика потенциалов симпатических волокон разнообразна даже у одного животного. По данным из лаборатории Schaefer (27), импульсация в волокнах блуждающего нерва, замедляющих сердечную деятельность, представлена более или менее регулярными быстрыми разрядами с частотой около 12 в секунду в одном волокне и амплитудой не выше 30 мкв. Это волокна типа В. Гораздо реже встречаются волокна типа А с разрядами высокой амплитуды. О вероятном происхождении этих разрядов будет сказано несколько позже. Если в случае ускорения сердечной деятельности незаметно специфических изменений характера симпатической активности, то при выраженной брадикардии в парасимпатических волокнах происходит заметное учащение наличных разрядов и наложение разрядов более высокой амплитуды (31).

Все, чем располагают экспериментальные данные относительно вагального и симпатического тонуса, относится к ритмической характеристике сердечной деятельности. Очень мало известно о тестах определения волокон разной функциональной принадлежности. Фармакологическими способами показана различная чувствительность к ваготропным ядам волокон, проводящих хроно- и инотропные влияния (20). Однако фармакологические агенты сами по себе вносят существенные изменения в функциональное состояние нервной системы и вряд ли могут служить достаточно надежными тестами. Параллельная регистрация импульсной активности и электрокардиограмма позволяют с достоверностью констатировать наличие тонически активных замедляющих волокон, но без дополнительных данных нельзя утверждать, что этими же волокнами проводятся инотропные и другие влияния. Наличие тонически активных волокон, кроме отрицательнохронотропного действия, можно предполагать в связи с тем, что в некоторых экспериментах при изменениях основной электрической активности сердечных парасимпатических волокон незаметно изменений электрокардиограммы по частотной характеристике (4). По данным Р. Heinbecker (25, 26), наиболее часто встречаются импульсы типа *B*, которые относятся только к негативным хронотропным волокнам. К тому же по порогам возбудимости хронотропные и инотропные влияния не различаются. Таким образом, данные спонтанной биоэлектрической активности не позволяют, опираясь на определенные критерии, разделять такие волокна.

Изучение тонической импульсации в волокнах блуждающего нерва, замедляющих сердечную деятельность, показало неоднородность их спектра в одном опыте и вариации от животного к животному. Кроме того, были найдены и видовые различия в соответствии с уже известными данными о выраженном тонусе вагуса у собак, в отличие от кошек. Однако чтобы с большой долей достоверности охарактеризовать количественно так называемую «норму» тонической активности у данного животного, необходимо учесть все наличные волокна, что, естественно, невозможно в условиях препаровки нервов и тем более при отведении с неповрежденного целого ствола. Поэтому вся количественная и качественная характеристика определяется на основании различных изменений тонической активности при экспериментальных вмешательствах (на введение адреналина, ацетилхолина, аминазина, на раздражение ствола мозга роstralнее бульбарных отделов через вживленные электроды, после перерезок ствола мозга). Децеребрация в данном случае используется как прием для исключения подавляющих влияний роstralных отделов мозга на бульбарные вегетативные центры. Эти приемы позволяют находить закономерности в происхождении тонической активности как в сравнительно-физиологическом плане, так и при различного рода сдвигах гомеостаза. Абсолютная же величина тонуса по количеству импульсов

в единицу времени в каждом отдельном случае не проливает света на нераскрытую природу тонуса.

При продолжительной фоновой записи в отдельных волокнах импульсация может регистрироваться продолжительное время при соблюдении всех технических правил и поддержании жизнеспособности нерва. Вместе с тем по характеру эта активность довольно неустойчива. Вероятно, так же как трудно представить себе неизменность всех факторов внутренней среды, так невозможно продолжительно регистрировать неизменную фоновую активность. В опытах с регистрацией потенциалов действия в нервных проводниках их изменения носили характер мозаичности, т. е. при активации ранее неактивных волокон происходило подавление активности в других или наслоение разрядов на уже имеющиеся.

Изучение центральной тонической активности по характеру разрядов в волокнах блуждающего нерва на шее и непосредственно на нервах сердца кошек и собак в различных экспериментальных условиях позволило выделить три типа активности, отражающих разное функциональное состояние парасимпатических центров. Под наркозом (уретан, хлоралоза или тиопентал-натрий) отводились токи действия от отдельных групп волокон расщепленного блуждающего нерва при сохранности второго.

I тип активности — групповая или залповая, где импульсы группируются в ритме пульса. Как правило, при продолжительной фоновой записи регистрируется одно и то же количество импульсов в единицу времени. Амплитуда их не более 25—30 мкв, представлены они, судя по амплитуде, в 2—3 волокнах. В отличие от других видов, эта активность является довольно устойчивой и сохраняется даже при продолжительных записях. При некоторых экспериментальных воздействиях усиление этой импульсации происходит за счет увеличения количества разрядов в группе или за счет наслоения разрядов большей амплитуды (до 60 мкв) и перехода групповых разрядов в непрерывный ряд. Последнее имеет место после децеребрации, после повреждения разных отделов мозга или стимуляции их токами высоких параметров (рис. 1, А), когда параллельно изменяется электрокардиограмма и более или менее урежается пульс.

Иногда подобного рода импульсация появляется после некоторых воздействий в ранее неактивных волокнах в виде неправильно чередующихся групп потенциалов на фоне изменения электрокардиограммы.

При записях фона нередко регистрируются непрерывные ряды импульсов частотой до 45 имп/сек с более высокой амплитудной характеристикой (50—80 мкв). После стимуляции и повреждения мозга эта активность подавляется и переходит в групповую, подобную приведенной выше. В некоторых случаях можно видеть ее полное подавление или, напротив, активацию в зависимости от характера воздействий, в частности от параметров токов, стимулирующих роstralные отделы мозга (рис. 2, А).

Суммарная непрерывная импульсация отличается неустойчивостью по частотной и амплитудной характеристике и при фоновых записях. Изменения этой импульсации в связи с различными воздействиями на организм

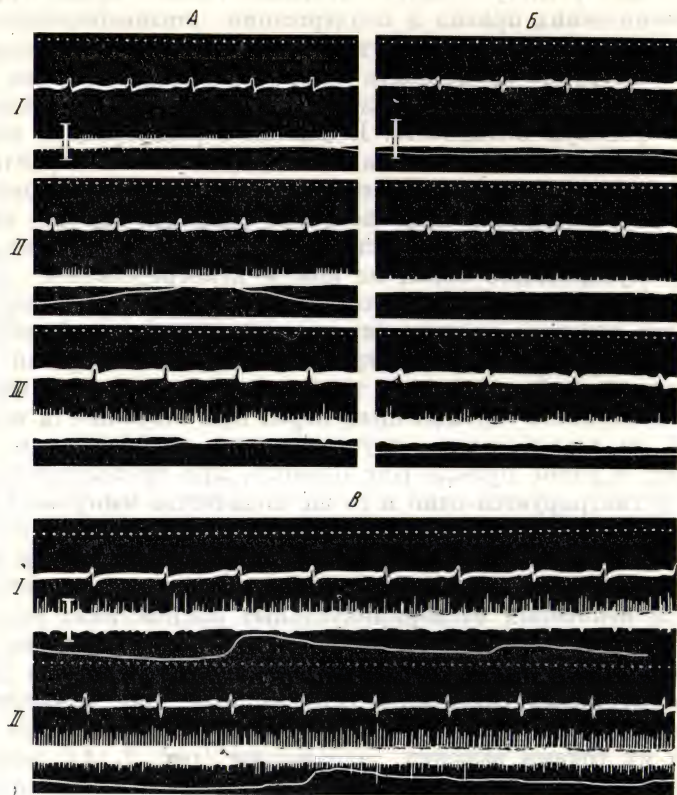


Рис. 1. Постепенная активация разрядов в парасимпатических сердечных волокнах разного типа после стимуляции переднего гипоталамуса у различных кошек.

А и Б — в соответствии с урежением пульса; В — без изменений ЭКГ; I — фоновая запись; II, III — через 3—15 минут после стимуляции. Сверху вниз: отметка времени 0,05 секунды, ЭКГ — нейтрограмма, пневмограмма. Калибровка 50 мкв.

зависят от уровня исходной функциональной активности даже в одном опыте: высокая активность подавляется, более низкая — стимулируется. В ряде случаев удастся проследить ее связь с уровнем кровяного давления: усиление активности сопровождается повышением кровяного давле-

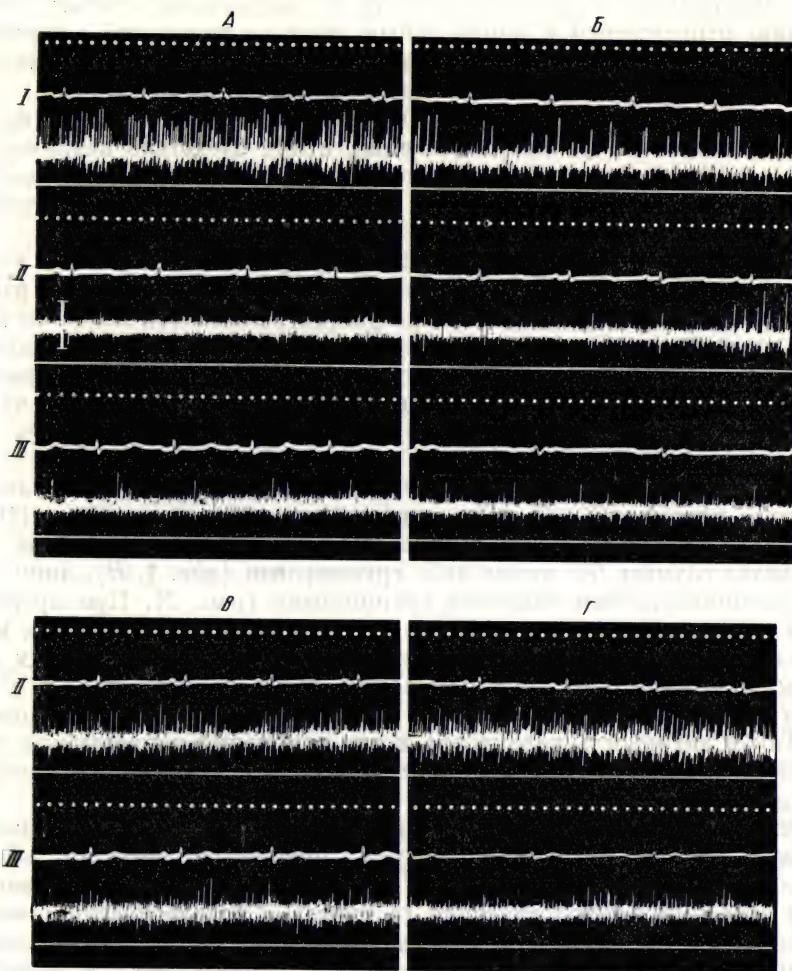


Рис. 2. Динамика изменения активности разных волокон блуждающего нерва одного опыта после стимуляции супраоптического ядра через 3—5 (II) и 10—14 минут (III).

А и Б — подавление импульсации в активных волокнах; В и Г — активация разрядов в ранее неактивных волокнах (остальные обозначения те же, что на рис. 1).

ния, подавление — снижением его уровня. Такую связь отмечала М. И. Виноградова, которая вслед за В. И. Филистович считает эту импульсацию относящейся к центральным звеньям регуляции сердечно-сосудистой системы в целом, хотя функциональная принадлежность волокон, с которыми они связаны, пока неизвестна (1, 12, 13).

Однако связь их с кровяным давлением можно расценить не как причину повышения кровяного давления, а как следствие влияния вазомоторного эффекта на функциональное состояние центров блуждающего нерва, так как при этом происходит усиление активности и в других волокнах блуждающего нерва (4).

Такая группирующаяся импульсация встречается не только в центральных отрезках аортального нерва, как на это указано в работах М. И. Виноградовой (1) и Чжан Мин-хуа (14), но и в тех волокнах блуждающего нерва, периферические отрезки которых несут замедляющие импульсы к сердцу. К этому же типу импульсации относятся разряды сравнительно невысокой амплитуды (до 30 мкв) с частотой от 3 до 36 имп/сек. Она также неустойчива и при фоновой записи может участаться или урежаться.

II тип активности — непрерывная нерегулярная импульсация различной частоты (3—15—45 имп/сек) амплитудой от 30 до 80 мкв. Она может быть представлена импульсами различной амплитуды и в большинстве случаев без каких-либо группировок (рис. 1, B), лишь иногда с тенденцией к беспорядочной группировке (рис. 2). При продолжительной регистрации эта импульсация неустойчива. При этом она может менять свой характер, исчезать и появляться вновь. У животных с интактным мозгом импульсация встречается очень редко, у кошек с электродами в переднем гипоталамусе наоборот регистрируется довольно часто. Такая активность характерна и для изменений непрерывной низковольтной импульсации I типа после стимуляции и повреждения роstralных отделов мозга.

Импульсация I типа относится к основной, или «нормотонической», активности и лежит в основе тонуса, присущего данному объекту. Импульсация II типа характеризует реактивную тоническую активность, которая отражает физиологические (а иногда и патологические) изменения импульсации I типа и сопровождается явления «ваготонии». Характер ее меняется при воздействиях на организм в соответствии с изменениями кровяного давления и электрокардиограммы. В эксперименте она меняется по-разному в зависимости от характера воздействий и исходной картины по спонтанной активности. Так, у кошки с электродами в супраоптическом ядре частая непрерывная импульсация перешла в групповую после стимуляции гипоталамуса. Наряду с постепенным урежением пульса со 165 до 115 появились группы разрядов в ранее не активных волокнах. На электрокардиограмме отчетливо обозначен зубец T (рис. 2).

В некоторых случаях подобная биполярная стимуляция гипоталамуса через 5—10 минут приводит к заметному урежению пульса и учащению наличных разрядов нейрограммы с 30 до 60 в секунду. В других случаях такие изменения сопровождаются активацией ранее неактивных волокон, которая может сохраняться продолжительное время. Наряду с этим в других волокнах может происходить подавление текущей активности. По-видимому, уже и в этих случаях активность не является физиологической и отражает патологические сдвиги функционального состояния цент-

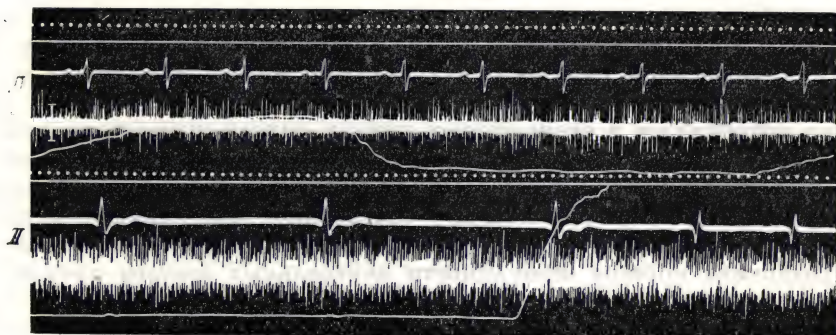


Рис. 3. Усиление тонической активности в тонких пучках парасимпатических волокон на фоне брадикардии после децеребрации у собаки (II). Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

ров парасимпатической иннервации висцеральных органов. Появляющаяся в этих случаях высоковольтная (100 мкв и выше) активность не характерна для фоновых записей у животных с интактным мозгом.

III тип активности — разной частоты высокоамплитудная активность, подобная упомянутой выше, обычно имеет место на фоне выраженной брадикардии или изменений сердечной деятельности типа синусовой аритмии, экстрасистолии после нарушений функции центральной нервной системы. Такая импульсация типична для децеребрированных животных (рис. 3). Иногда подобная картина отмечается и по разрядам, зарегистрированным в респираторных волокнах. Чаще всего значительное усиление суммарной активности и по отдельным пучкам наблюдается при перерезках мозга на уровне каудальных отделов среднего мозга. При более высоких перерезках оно не обнаруживается, при более низких (над продолговатым мозгом) на фоне резкого падения кровяного давления активность значительно подавляется. Такую активность следует квалифицировать как патологическую, вызванную нарушением всей нервно-гуморальной регуляции организма. Высокоамплитудная частая импуль-

сация описана Schaefer в связи с асфиксией Notfallsfunktion (27). Вероятно, активность подобного типа несет не регулирующие охранительные влияния на висцеральные органы, а является результатом нарушения нормальной функции вегетативных нейронов продолговатого мозга и приводит к патологическим нарушениям периферических функций. Импульсация этого типа лежит в основе «гиперваготонии».

Таким образом, при продолжительной регистрации центробежной импульсации в нервных проводниках в разных экспериментальных вариантах удается обнаружить ее динамичность даже без специальных воздействий. Подавление или активация ее после воздействий на роstralные отделы мозга по суммарной картине соответствует урежению или учащению разрядов в толстых пучках волокон и уменьшению или увеличению общей амплитуды осциллограммы. Однако при раздельной регистрации потенциалов в очень тонких пучках парасимпатических волокон наблюдалась неоднородность изменений как по амплитуде, так и по частотной характеристике разрядов. Это явление связано с функциональной неоднородностью нейронов, которые определяют тоническую центробежную активность. Функциональная неоднородность скорее всего заключается в различиях порогов возбудимости центральных звеньев иннервации. Нейроны с более низкими порогами возбудимости в условиях относительного покоя животного и постоянства внутренней среды обеспечивают основную тоническую активность. При сдвигах равновесия внутренней среды через химические и рефлекторные афферентные механизмы включаются нейроны с более высокими порогами возбудимости. Физиологические колебания тонуса, неизбежные в условиях постоянной жизнедеятельности всех органов, обусловлены непрерывным постоянно существующим потоком импульсов, но изменяющимся в соответствии с мозаикой возбуждения соответствующих нейронов. В связи с этим следует признать, что вегетативный тонус у каждого объекта определяется не константной величиной, а динамической характеристикой возбуждения центральных нервных структур или элементов.

Имеются основания предполагать, что непосредственной причиной видовых различий тонуса блуждающих нервов является функциональная характеристика нейронального аппарата соответствующих центров. Эта характеристика в свою очередь определяется функциональной характеристикой афферентных связей центра с рецепторным аппаратом специфических зон.

Наличие центральных элементов с относительно высоким порогом возбудимости обеспечивает рефлекторный контроль при экстренных раздражениях с этих зон, но недостаточно для непрерывного тонического возбуждения, контролирующего периферию. Эти нейроны могут стать тонически активными при условии продолжительных изменений в функционировании разных систем. В результате этого у некоторых животных

тонус блуждающих нервов, не обнаруживающийся в исходном состоянии, начинает появляться и даже возрастать, как это было найдено после стимуляции некоторых зон ствола мозга (2, 4) или после действия ионизирующей радиации. В частности, после классической децеребрации тоническая импульсная активность начинает регистрироваться и в ранее неактивных волокнах не только у собак и кошек, но и у животных, стоящих на более низких уровнях эволюционного развития и не обладающих центральным тонусом блуждающего нерва.

Если в данном случае допустима аналогия с мотонейронами, то возможно предположить, что основная тоническая активность является принадлежностью высоковозбудимых вегетативных волокон типа γ , а высокоамплитудные разряды, появляющиеся при различных изменениях центральной нервной системы, связаны с волокнами типа α , которые в обычных условиях неактивны (24, 27).

Еще одним важным вопросом при изучении вегетативного тонуса является так называемый антагонизм симпатических и парасимпатических влияний.

Следует заметить, что, несмотря на многочисленные литературные ссылки по клиническим и экспериментальным данным относительно существования баланса этих двух систем, его нельзя в равной мере распространять на все системы и функции в целом. Соотношение симпатических и парасимпатических влияний в иннервации разных органов качественно и количественно неодинаково (9, 22) и др. Это обнаруживается как по основной электрической активности в разных парасимпатических (4) и симпатических волокнах, так и по рефлекторным ее изменениям (10, 6).

Как известно, биоэлектрическая активность регистрируется во всех периферических вегетативных проводниках, как преганглионарных, так и постганглионарных. При этом парасимпатические и симпатические волокна в большинстве случаев идут в одном стволе. Это обстоятельство, с одной стороны, может затруднять анализ, с другой — позволяет параллельно следить за изменениями активности в обоих отделах вегетативной нервной системы.

При отведении токов действия непосредственно с нервов сердца (опыты на кошках) преимущественно регистрируются разряды в симпатических волокнах. Зарегистрировать исключительно парасимпатическую тоническую активность удастся довольно редко, так как в каждом, даже очень тонком, нерве все волокна являются смешанными. Однако в некоторых экспериментах можно добиться четкого разграничения разрядов разной принадлежности, как это показано в работах из лаборатории Schaefer (27).

Реципрокность симпатической и парасимпатической активности в центробежных нервах сердца бесспорна. Она отчетливо проявляется

при действии небольших доз адреналина, который действует подавляюще на симпатические разряды и стимулирующе на парасимпатические. При действии ацетилхолина отношения обратные. Пробы с адреналином и ацетилхолином принято считать функциональными тестами для дифференцирования холин- и адренергических волокон. Реципрокность в изменениях тонуса симпатической и парасимпатической системы обнаружи-

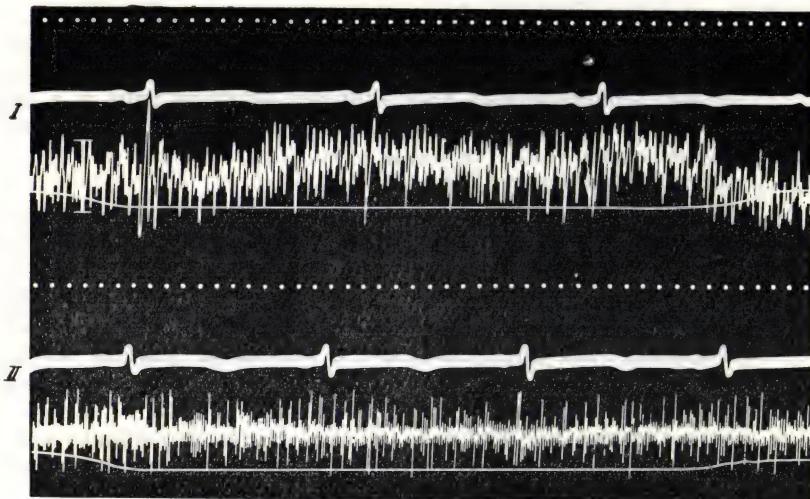


Рис. 4. Подавление разрядов симпатических волокон и активация парасимпатических в центробежных волокнах смешанного нерва сердца через 7 минут после перерезки второго блуждающего нерва (II).

Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

вается и в других случаях, например при раздражении блуждающего нерва противоположной стороны, когда в смешанном стволе активируются ранее неактивные парасимпатические волокна, активность симпатических волокон подавляется (рис. 4). В то же время активность симпатических волокон в других веточках может сохраняться. Так же как в парасимпатических волокнах на шее, спектр волокон в нервах сердца неоднороден, и в разных волокнах количественные соотношения тех и других разрядов неодинаковы. Иногда подавление или активация симпатической импульсации в исследуемой смешанной ветви не сопровождается усилением или ослаблением парасимпатических разрядов (рис. 5). При усилении симпатической импульсации можно видеть учащение пульса (рис. 6, А).

Вероятнее всего, сопряженная активность в той и другой части волокон в норме поддерживает динамическое равновесие центральных стимулирующих и тормозящих влияний на сердце с преобладанием тех или других. Реципрокность этих влияний в наиболее отчетливой форме проявляется при экстренных сдвигах гомеостаза как один из факторов саморегуляции. Сопряженность может не проявляться и даже нару-

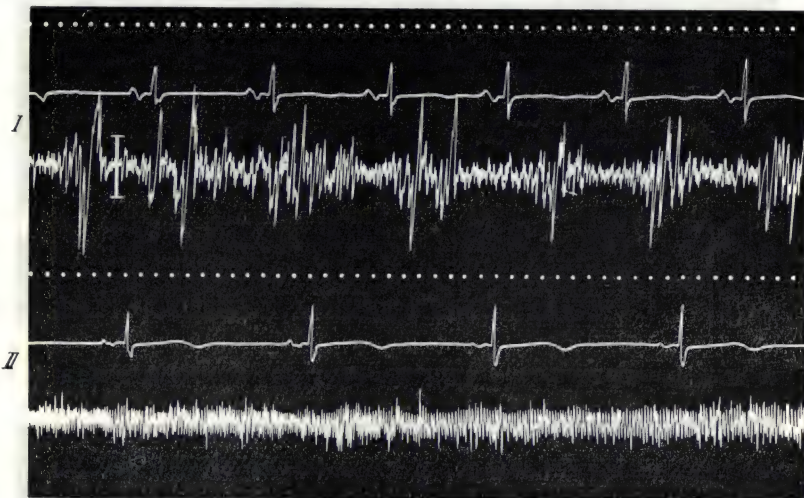


Рис. 5. Подавление симпатических разрядов эфферентных волокон смешанного нерва сердца, не сопровождающееся выраженной активацией парасимпатических волокон (II).
Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

шаться при неадекватных воздействиях на центральную нервную систему (повреждение мозга, влияние ионизирующей радиации, асфиксия, некоторые фармакологические вещества и т. д.). В таких условиях в разные сроки действия повреждающих факторов можно видеть согласованное усиление или ослабление тонуса обеих систем как по электрофизиологическим показателям, так и по другим данным. В этом случае «автономный баланс», может быть, и не нарушается, так как основная тоническая активность расстраивается или приобретает аварийный характер в обеих частях волокон (рис. 6, Б).

Создается впечатление, что реципрокность — только частный случай взаимодействия тонических влияний обеих систем, обнаруживаемый по иннервации тех или иных органов.

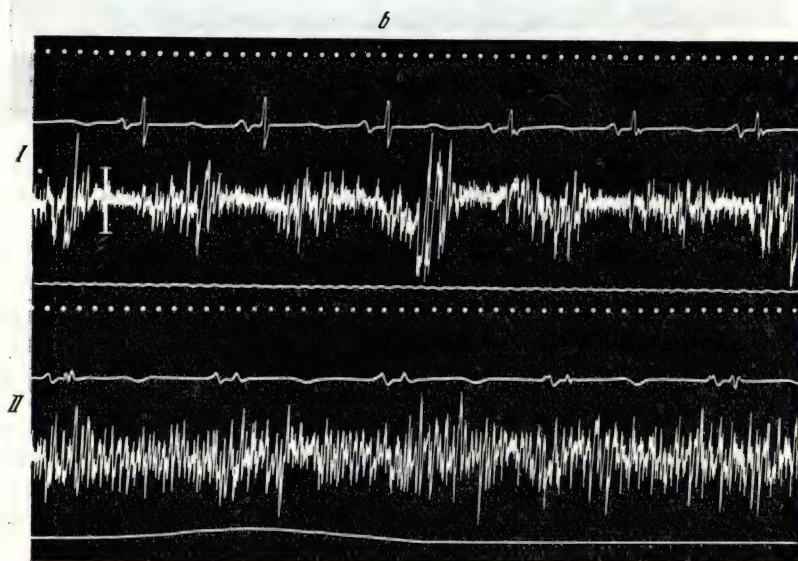
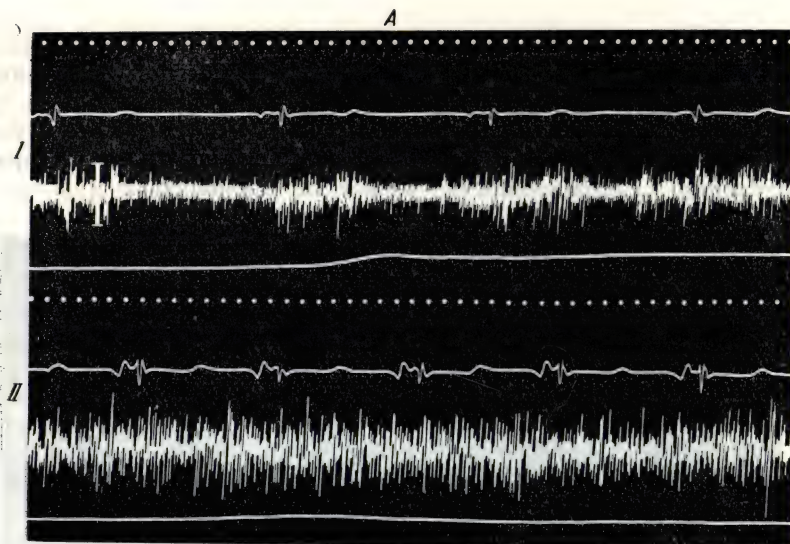


Рис. 6. Переход залповой импульсации в непрерывную в эфферентных волокнах смешанного нерва сердца.

А — после стимуляции гипоталамуса на фоне учащения пульса (II); Б — после децеребрации (II). Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Центральные механизмы взаимодействия правильнее рассматривать с точки зрения комплекса нервно-гуморальных влияний, определяющих направленность сдвигов. При анализе этих механизмов обнаруживается общность их в регуляции парасимпатического и симпатического тонуса. По электрофизиологическим показателям установлено, что тоническая активность симпатических и парасимпатических центров модулируется ростральными отделами ствола мозга (3, 28). Происхождение основной симпатической импульсации связывается с тем же уровнем продолговатого мозга, где расположено дорсальное ядро блуждающего нерва, к которому преимущественно относятся центральные звенья сердечных парасимпатических волокон (33).

Физиологические колебания тонической активности в симпатических и парасимпатических волокнах тесно связаны с вазомоторным тонусом. Показано значение относительно высокого уровня кровяного давления для некоторой части респираторных (12) и сердечных (27) волокон. Выраженная тоническая активность при отведении потенциалов от симпатических волокон расценивается как признак нормального кровяного давления (28).

Судя по результатам опытов со стимуляцией разных отделов ствола мозга, различные изменения парасимпатической центробежной импульсации связаны с уровнем кровяного давления и, вероятнее всего, обусловлены его сдвигами. Вазомоторный эффект, возникающий вследствие стимуляции некоторых зон ретикулярной формации, сопровождается значительным усилением активности в разных симпатических волокнах. Спустя несколько минут по прекращении раздражения симпатическая активность уменьшается или возвращается к исходному уровню, а парасимпатические разряды учащаются.

Таким образом, первоначальное усиление возбуждения адренергических элементов приводит к усилению возбуждения парасимпатических центров (4, 28).

В заключение необходимо отметить, что все изложенное касается центрального тонуса вегетативной иннервации сердца. Вероятно, при сопоставлении этих данных с результатами изучения тонической активности в других вегетативных волокнах были бы найдены дополнительные факты относительно неоднородности центральных звеньев иннервации, как это было показано в опытах с анализом тонической активности волокон различной функциональной принадлежности в составе блуждающего нерва на шее (4).

Разумеется, представленные здесь суждения являются отчасти гипотетичными и ни в коем случае не призывают к упрощению тех сложных и взаимосвязанных нервно-гуморальных отношений, которые формируют центральный тонус, но они представляются нужными для понимания его природы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова М. И. Ежегодник ИЭМ за 1959 г., 1960, 5, 121.
2. Климова-Черкасова В. И. Физиологический журнал СССР, 1962, т. 48, 813.
3. Климова-Черкасова В. И. В кн.: Электрофизиология нервн. сист. Ростов, 1963, стр. 190.
4. Климова-Черкасова В. И. 1964 (в печати).
5. Костенецкая Н. А. В сб.: Проблемы физиологии и патологии высшей нервной деятельности. М., 1960, стр. 9.
6. Кулаев Б. С., Лагутина Т. С. В кн.: Электрофизиология нервной системы. Ростов, 1963, стр. 216.
7. Купалов П. С. и Денисов П. К. Архив биологических наук, 1933, т. 33, в. 5—6.
8. Петрова Е. Г. Труды Института физиологии АН СССР, 1959, т. 8, стр. 388.
9. Русецкий И. И. Вегетативные нервные нарушения. М., 1958.
10. Сараджев Н. К. Физиологический журнал СССР, 1959, 45, 65.
11. Смирнов А. И. Клиническая медицина, 1928, 6, 385.
12. Филистович В. И. В сб.: Вопросы регуляции дыхания в норме и патологии. АМН СССР. М., 1959, стр. 49.
13. Филистович В. И. В кн.: Вопросы электрофизиологии и энцефалографии. М.—Л., 1960, стр. 356.
14. Чжан Мин-хуа. Бюллетень эксперимент. биол. и медицины, 1963, 9, 37.
15. Bremer F. Some problems in neurophysiology. London, 1953.
16. Bronk D. W., Fergusson L. K., Margaria R. and Solandt D. Y. Amer. J. Physiol., 1936, 117, 237.
17. Cannon P., Raule W., Schaefer H. Pflüg. Arch., 1954, 260, 116.
18. Дель П. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., 1962, стр. 325.
19. Erlanger J. und Gasser H. S. Electrical signs of nervous activity. Philadelphia, 1937.
20. Fischer E. Amer. J. Physiol., 1936, 117, 596.
21. Fischer T., Raule W. und Seraphin R. Pflüg. Arch., 1955, 262, 72.
22. Гельгорн Э. Регуляторные функции автономной нервной системы. ИЛ, М., 1948.
23. Goverts J. Arch. internat. Méd. Expér., 1936, 11, 629.
24. Гранит Р. Электрофизиологическое исследование рецепции. Изд. ИЛ, М., 1957.
25. Heinbecker P. Amer. J. Physiol., 1931, 98, 220.
26. Heinbecker P. and Bishop G. H. Amer. J. Physiol., 1935, 114, 212.
27. Marguth H., Raule W. und Schaefer H. Pflüg. Arch., 1951, 254, 224.
28. Pitts R. E., Larrabee M. G. and Bronk D. W. Amer. J. Physiol., 1941, 134, 359.
29. Росси Дж. Ф. и Цанкетти А. Ретикулярная формация ствола мозга. Изд. ИЛ, М., 1960.
30. Schaefer H. Acta neurovegetativa, 1952, IV, 2—3, 201.
31. Schaefer H. Physiol. Rev., 1960, 40, 213.
32. Selbach H. Arch. Ohren u. s. w. Heilk., 1953, 163, 250.
33. Weidinger H., Fedina L., Kehrel H. und Schaefer H. Zeitschrift. f. Kreislauf., 1961, 50, 229.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СПЛЕТЕНИЙ ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ И СИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН ПО ПРИЗНАКУ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ И АКТИВНОСТИ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

(гистохимическое исследование)

Е. К. ПЛЕЧКОВА

*Институт нормальной
и патологической физиологии
АН СССР (Москва)*



В лаборатории нейрогистологии имени Б. И. Лаврентьева ведутся гистохимические исследования, которые могут иметь значение для функциональной характеристики как эффекторных, так и чувствительных, афферентных иннервационных аппаратов в различных внутренних органах. Особое значение имеет, как мы полагаем, изучение распределения и активности холинэстеразы — фермента, наиболее специфического для нервной системы.

Мы начали свою работу в то время, когда многочисленными биохимическими и гистохимическими исследованиями было установлено, что холинэстераза, по наличию которой судят о присутствии ацетилхолина, локализуется в холинергических структурах, к которым относятся преганглионарные и постганглионарные парасимпатические нервные волокна.

Общепризнанным считается также то обстоятельство, что ацетилхолиновый обмен является необходимым звеном химических процессов передачи нервных импульсов в межнейрональных холинергических синапсах и в нервно-мышечных соединениях (13, 16).

Наше внимание было обращено на распределение холинэстеразы в периферических отделах вегетативных волокон, т. е. в местах осуществления синаптических связей постганглионарных волокон с гладкой мускулатурой внутренних органов и сосудов, а также миокарда. Прежде всего нас интересовало, как выглядит синаптическое соединение постганглионарных холинергических волокон на гистохимических препаратах, имеются ли в сплетениях этих волокон какие-либо концевые участки, отличающиеся по количеству или степени активности фермента, как это имеет место в нервно-мышечных соединениях, моторных бляшках скелетной мускулатуры. Необходимо было решить, как представлять себе нервно-мышечный синапс в гладкой мускулатуре с биохимической точки зрения, так как морфологически до сих пор нельзя дать точного обозначения указанного нервного образования. Одна группа нейрогистологов — представители нейронной теории строения нервной ткани — стремилась доказать наличие концевых петелек и бутонов на концах постганглионарных вегетативных волокон, через которые осуществляется передача нервных импульсов, другие, так называемые ретикуляристы, показывали концевой ретикул, непрерывную сеть нервных волоконцев и нейрофибрилл, пронизывающих иннервируемый субстрат. Перипетии этого спора подробно изложены в многочисленных морфологических сводках (6, 7). Наконец, в связи с развитием и укреплением позиций медиаторной теории нейрогистологи стали придавать значение второму компоненту вегетативных нервных волокон — тем клеточным синцитиям, в которых эти волокна залегают (2, 10). Появилась даже крайняя точка зрения относительно значения протоплазматических тяжей в составе сплетений вегетативных нервных волокон во внутренних органах. V. Jabonero полагает, что в синаптической зоне вегетативных нервных волокон имеется только протоплазма шванновских элементов, а нервные волокна могут отсутствовать, так как синаптические влияния осуществляются на расстоянии, через промежуточное медиаторное звено.

Следует признать, что для выяснения гистофизиологии нервно-мышечного соединения в гладкой мускулатуре, как и для других форм органических синапсов, осуществляемых вегетативными нервными волокнами, гистохимические исследования могут быть полезными, поскольку они позволяют определить пространственное расположение химических веществ и в том числе холинэстеразу в различных компонентах периферических сплетений в зоне окончаний вегетативных нервных волокон.

Второй вопрос, который возник у нас по ходу исследований: отличаются ли парасимпатические волокна в различных органах степенью

холинэстеразной активности? Третий вопрос, который появился также в процессе работы: нельзя ли с помощью холинэстеразной методики показать холинергические нервные волокна в составе симпатических нервов?

Ответы на поставленные вопросы мы могли получить только при сравнительном изучении распределения активности холинэстеразы в интрамуральных нервных элементах различных внутренних органов: сердца, желудочно-кишечного тракта на разных его уровнях, мочевого пузыря, матки и др. Чтобы эти данные были сравнимы, мы изучали эти органы в одинаковых методических условиях: брали материал у одного и того же животного, обрабатывали одним и тем же методом, одними и теми же растворами. Мы считаем это обстоятельство весьма существенным для гистохимических исследований, так как только при условии одновременности и идентичности методических приемов можно делать сравнения на препаратах, обработанных гистохимическим методом.

В этой работе принимали участие: А. С. Гурвич, Е. М. Крохина, Т. Н. Арапова и Е. К. Плечкова (1, 59, 11), кроме того, в данном сообщении используются наблюдения Н. Б. Лаврентьевой и Е. Б. Хайсмана.

Изучение распределения и активности холинэстеразы производилось тиохиновым методом Келле в модификации Гомори.

Мы не имели возможности получить ингибиторы, с помощью которых можно отдифференцировать истинную или специфическую холинэстеразу от неспецифической холинэстеразы, и определяли в большинстве случаев тотальную холинэстеразу, используя в качестве субстрата ацетилтихолинхлорид. В некоторых случаях гистохимические реакции проводились с бутирилтихолином для выявления неспецифической холинэстеразы. Сравнение полученных препаратов давало возможность судить об уровне активности обеих холинэстераз и об их топографии в изученных структурах. По имеющимся в литературе сведениям, оба вида холинэстераз имеются в нервных холинергических структурах, и трудно отделить их друг от друга с большой степенью достоверности (13). Поэтому определение тотальной холинэстеразы представляет немалый интерес и значение, чем попытки показать только истинную холинэстеразу. Мы также производили контроль с помощью эзерина, чтобы убедиться в правильности метода. Кроме того, чтобы иметь суждение о том, можно ли полагаться на данный метод для изучения парасимпатических нервных структур, мы взяли органы, в которых по данным экспериментальной нейрогистологии принцип антагонистической иннервации нарушен и они иннервируются только симпатическими нервами, а именно мигательную перепонку кошек и матку у различных животных. Мы получили интересные данные при изучении такого «контрольного» материала, о которых будет сказано ниже. Здесь же следует заметить, что как контрольные опыты с эзерином, так и контрольные опыты на органах с однозначной

симпатической иннервацией позволяют говорить о полной пригодности избранного метода для изучения холинергических нервных структур.

Поскольку общепризнано, что в районе синаптических соединений имеется наиболее активная зона ацетилхолинового обмена, мы предполагали найти в терминальных сплетениях миокарда и гладкой мускулатуры других органов какие-нибудь участки, отличающиеся содержанием наиболее активного фермента. Под терминальным сплетением мы подразумеваем, по определению Б. И. Лаврентьева, тот участок нервного сплетения, который переходит непосредственно в окончания нервных волокон на мышечные и железистые клетки (6). Однако оказалось, что таких участков нет. Активность фермента в терминальных сплетениях моторных нервных волокон во всех изученных нами органах была более или менее равномерной, и никаких концевых структур, напоминающих бутоны, фибриллярные пластинки или колечки, мы не обнаружили. По нашим наблюдениям, активный фермент располагается по поверхности аксонов, в силу чего отчетливо выступают пучки безмякотных нервных волокон, окруженные светлой шванновской протоплазмой, где лежат совершенно лишенные фермента прозрачные ядра (рис. 1, а).

Чем больше истончаются пучки нервных волокон терминального сплетения, тем реже встречаются шванновские ядра, но все так же отчетливо виден фермент вдоль аксонов и так же отчетливо расплывается вокруг темных аксонов более светлая шванновская протоплазма. По ходу отдельных нервных волокон местами видно неравномерное распределение гранул осадка, особенно при сильном увеличении микроскопа, в виде перемежающихся светлых и темных участков, но в общем все концевое нервное сплетение однородно по характеру распределения и активности фермента в каждом из изученных органов (рис. 1, б).

На основании этого наблюдения мы полагаем, что все концевое нервное сплетение участвует в процессе гидролиза ацетилхолина при синаптической передаче. Переведя это положение на морфологический язык, можно сказать, что концевое нервное сплетение моторных парасимпатических волокон является диффузным синапсом.

Знакомство с литературой показывает, что подробного гистохимического изучения органных синаптических структур вегетативной иннервации никто из авторов не производил. По существу говоря, до наших исследований имелись лишь отдельные, часто попутные, наблюдения о наличии «холинэстеразных» (содержащих активную холинэстеразу) волокон в составе интрамуральных сплетений некоторых внутренних органов (см. монографию Жеребцова, 1959, а также материалы Базельского симпозиума, 1961). Высказанное нами представление о гистофизиологии моторного синапса может быть оспорено на том основании, что активная холинэстераза имеется также вне пределов концевых сплетений — в пучках нервных волокон, обладающих только функцией проведения нервного

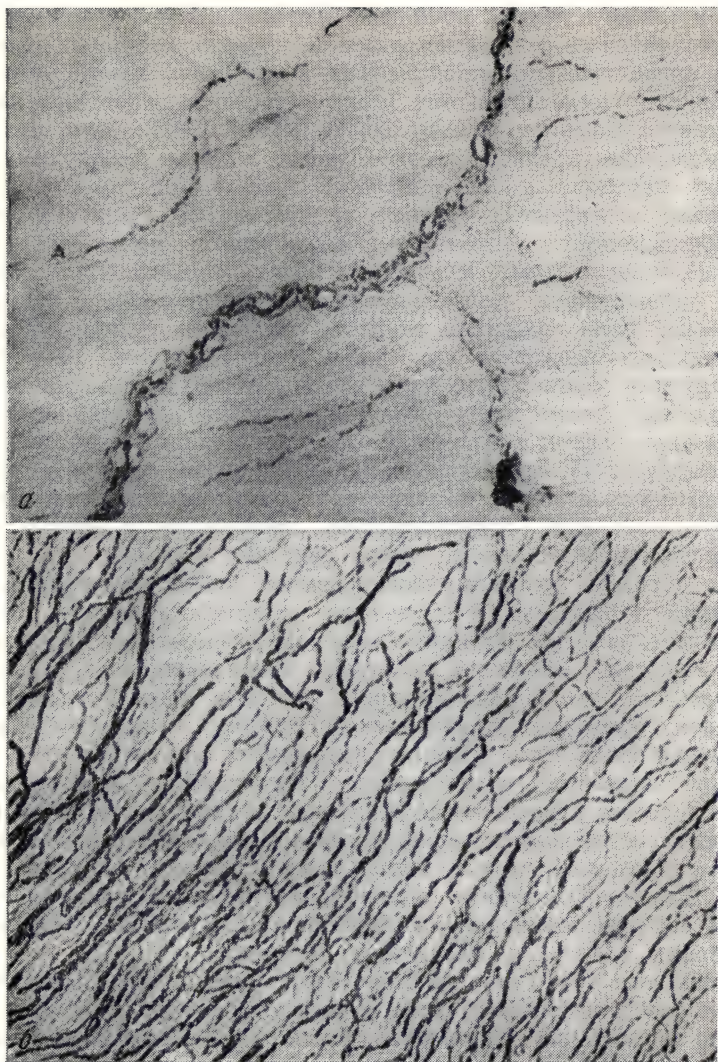


Рис. 1. Активность холинэстеразы в нервном сплетении из миокарда кошки (по Е. М. Крохиной и Е. К. Плечковой).

а—в нервном пучке свободные от холинэстеразы ядра шванновских клеток. Фермент на поверхности аксонов. Увеличение 6×15 ; б—активность холинэстеразы в периферическом нервном сплетении в межпредсердной перегородке кошки. Увеличение 6×32 .

импульса, а также в других концевых структурах, как, например, в окончаниях чувствительных нервных волокон, которые мы наблюдали в эндокарде и в слизистых оболочках других изученных нами органов. Для объяснения этого обстоятельства можно привести некоторые литературные аргументы. Известно мнение Nachmansohn (16) о том, что то же самое гуморальное ацетилхолиновое звено, которое необходимо для синаптической передачи, необходимо также для возникновения и проведения импульса по нервному волокну, следовательно, существенных гистохимических различий в смысле ацетилхолинового обмена в нервных проводниках и синапсах может и не существовать. Однако это обстоятельство не может опровергнуть или поколебать представление о существенной биохимической роли концевого нервного сплетения в синаптическом проведении нервных импульсов на ткани, иннервируемые парасимпатическими и другими холинергическими нервными вегетативными волокнами.

По-видимому, само положение Nachmansohn не приложимо для волокон адренергической природы. В отношении холинергических волокон автор указывает (17), что таких различий между проводящим включением и его синаптической зоной не существует, но не потому, что гуморальное звено отсутствует при синаптическом проведении, а потому, что оно имеется и при возникновении токов действия в нерве.

Таким образом, гистохимические данные свидетельствуют о бесплодности усилий морфологов обязательно продемонстрировать окончания отдельных моторных вегетативных волокон и придать им значение синаптических структур. Вероятно, сочетание гистохимических и электронномикроскопических исследований может уточнить представление о гистофизиологии этих органических синаптических структур. Современные электронномикроскопические исследования показывают значительные различия в структуре периферических нервных сплетений в различных органах. На основании наших гистохимических данных также можно сказать, что в различных органах периферические нервные сплетения значительно отличаются в деталях, хотя и имеют один и тот же характер и план строения. Прежде всего надо заметить, что мы наблюдали отчетливую разницу в степени активности холинэстеразы в нервных сплетениях холинергических волокон в различных органах.

Сначала нам казалось, что парасимпатические краниальные сплетения имеют более высокую степень активности холинэстеразы, а парасимпатические сакральные — меньшую степень активности фермента. Однако чем больше органов мы исследовали, чтобы показать эти различия, тем меньше остается уверенности, что они зависят от принадлежности их преганглионарных проводников к краниальному или сакральному отделу парасимпатического отдела нервной системы. Бесспорным остается одно: у всех изученных нами животных наивысшей активностью обладают парасимпатические элементы желудочно-кишечного тракта (рис. 2, а, б),

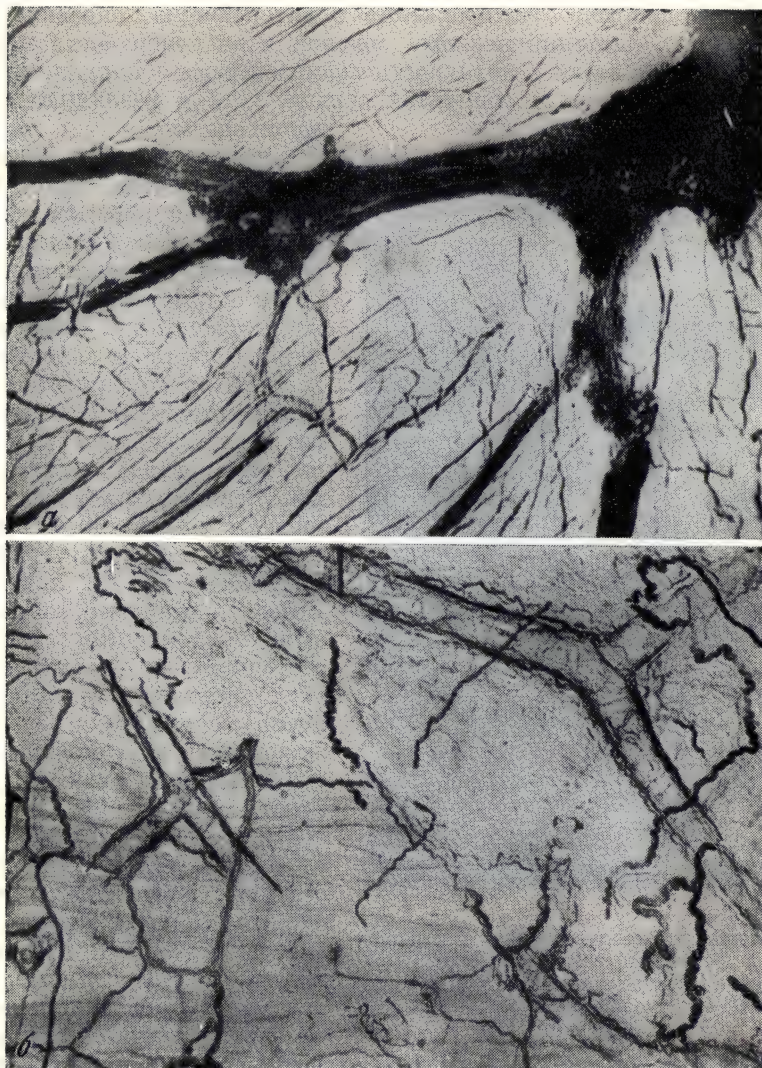


Рис. 2. Активность холинэстеразы в нервных элементах желудка кошки (по А. С. Гурвич).

a — активность фермента в ганглиях и волокнах ауэрбаховского сплетения. Увеличение 6×15 ; *b* — активность фермента в сосудистых нервных волокнах и в слизистой оболочке. Увеличение 6×15 .

где мы видим плотное расположение и интенсивную окраску гранул осадка по ходу сплетений нервных волокон и на поверхности нейронов. Такая же высокая степень активности холинэстеразы обнаруживается и в интрамуральных нервных элементах сердца, хотя в различных отделах

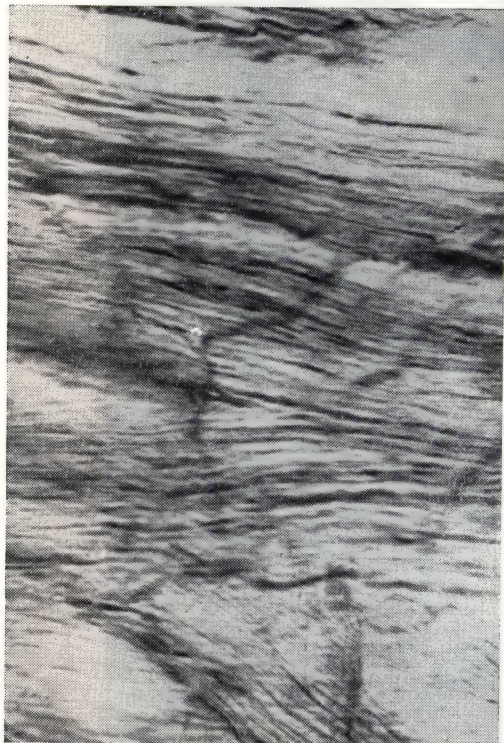


Рис. 3. Активность холинэстеразы в периферическом сплетении парасимпатических нервных волокон в мышцах мочевого пузыря кошки (по Е. К. Плечковой и Т. Н. Араповой).
Увеличение 6×15.

миокарда мы видим различное количество холинергических волокон. Их очень много в межпредсердной перегородке, здесь они образуют очень густое сплетение, их несколько меньше, и они более рыхло расположены в миокарде предсердий и меньше всего холинергических волокон обнаруживается в миокарде желудочков. Во всех других исследованных нами мышечных органах интрамуральные нервные элементы обнаруживают у всех животных значительно меньшую степень холинэстеразной активности.

Возьмем, например, мочевой пузырь. В этом органе стволы, состоящие из парасимпатических нервных волокон, и волокна терминального нервного сплетения обнаруживают значительно более низкую степень активности холинэстеразы; осадки, по которым мы судим о присутствии фермента, состоят из более мелких гранул, окраска их более бледная, и все сплетение холинергических нервных волокон менее отчетливо выступает на препаратах, чем аналогичные структуры в сердце или в желудочно-кишечном тракте (рис. 3). Одновременно можно видеть довольно высокую активность холинэстеразы в самой мышечной ткани мочевого пузыря, а также в чувствительных нервных окончаниях его слизистой оболочки.

Эти наблюдения убеждают в том, что, по всей видимости, мы можем этим методом обнаруживать особенности ацетилхолинового обмена, свой-

ственные нервным элементам различных органов, а также функциональные особенности мускулатуры различных органов.

Необходимо отметить, что с помощью гистохимических исследований, в частности холинэстеразной методикой, в нашей лаборатории Н. Б. Лаврентьевой и Е. Б. Хайсману удалось обнаружить, что концевые арборизации барорецепторных волокон в дуге аорты как бы погружены в сплетение вегетативных волокон, необычайно богатых активной холинэстеразой.

На рис. 4, а мы видим толстое барорецепторное нервное волокно из рефлексогенной зоны дуги аорты у собаки. Это волокно выглядит бесцветным, так как оно не содержит активной холинэстеразы, как и его терминальные веточки, но в зоне распространения этих веточек мы видим высокую степень активности холинэстеразы, а другими методами исследования: методом определения кислой фосфатазы, по Гомори, и метиленовым синим, по Шабадашу, здесь отчетливо видно сгущение шванновского синцития вегетативных волокон и аксоны этих вегетативных волокон (рис. 4, б).

Такие же участки сгущения холинергических нервных структур имеются, как показала Е. М. Крохина (4), и в зоне окончания чувствительных волокон в эндокарде. Таким образом, гистохимические методы еще раз подтверждают представления Л. А. Орбели об адаптационнотрофическом влиянии вегетативной нервной системы на деятельность рецепторов.

Е. Б. Хайсман и Н. Б. Лаврентьева изучали экспериментально-морфологическим методом с помощью перерезки нервных проводников и последующей дегенерации нервных структур происхождение вегетативных волокон, обнаруженных ими вегетативных сплетений в составе барорецепторов дуги аорты. При двустороннем удалении нижних шейных и звездчатых симпатических узлов большая часть вегетативных волокон в этом сплетении перерождалась, однако известная часть вегетативных волокон там оставалась интактной; как полагают авторы, это — волокна парасимпатические, представляющие собой отростки интрамуральных парасимпатических нейронов, имеющих в стенке аорты. Еще раз следует заметить, что, по-видимому, этим симпатическим волокнам, имеющим отношение к барорецепторам, свойствен ацетилхолиновый обмен, поскольку их сплетения обладают высокой степенью активности холинэстеразы.

Вопрос о наличии холинергических симпатических волокон усиленно дебатировался в физиологической литературе в связи с изучением механизмов поддержания тонуса периферических сосудов (18, 3). В связи с этим нам представляются интересными полученные нами данные при изучении холинэстеразной активности нервных элементов в органах с однозначной симпатической иннервацией.

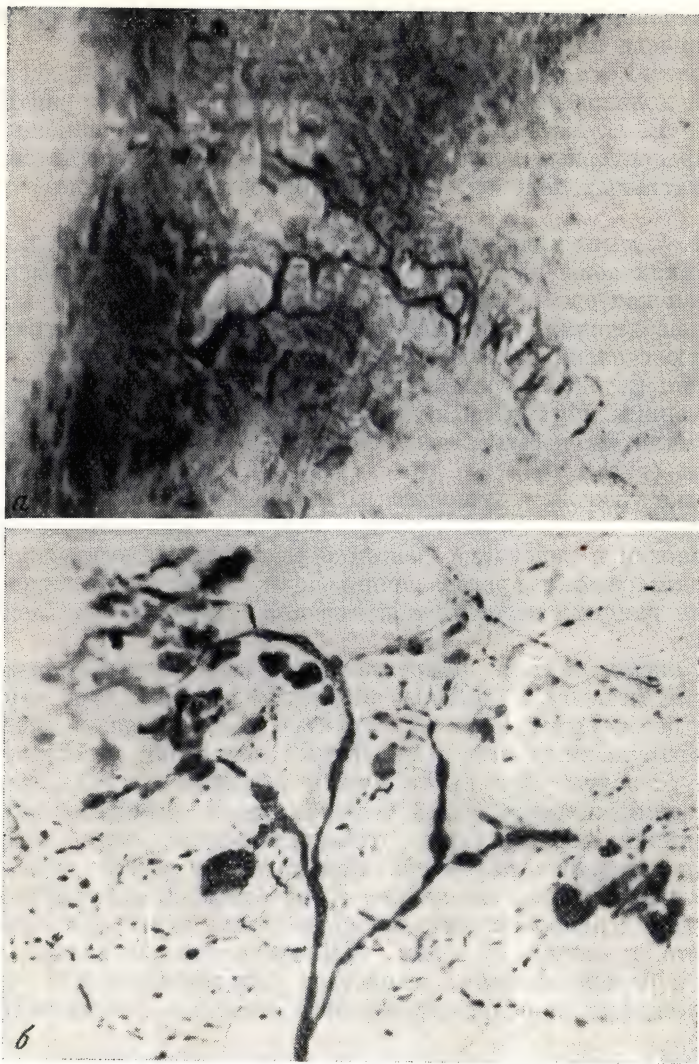


Рис. 4. Вегетативное нервное сплетение в зоне окончания барорецепторов из дуги аорты собаки (по Е. Б. Хайсману и Н. Б. Лаврентьевой).

a — холинэстеразная активность вегетативного сплетения; барорецепторное волокно не имеет активной холинэстеразы; *б* — участок вегетативного сплетения в зоне окончания барорецептора. Увеличение 10×40 .

Оказалось, что в мышцах мигательной перепонки кошек, так же как и в миометрии кошек и собак, нервные волокна, содержащие холинэстеразу, практически отсутствуют. Это наблюдается при тех же сроках инкубации, которые дают великолепную картину распределения активной холинэстеразы в нервных элементах органов, имеющих парасимпатиче-

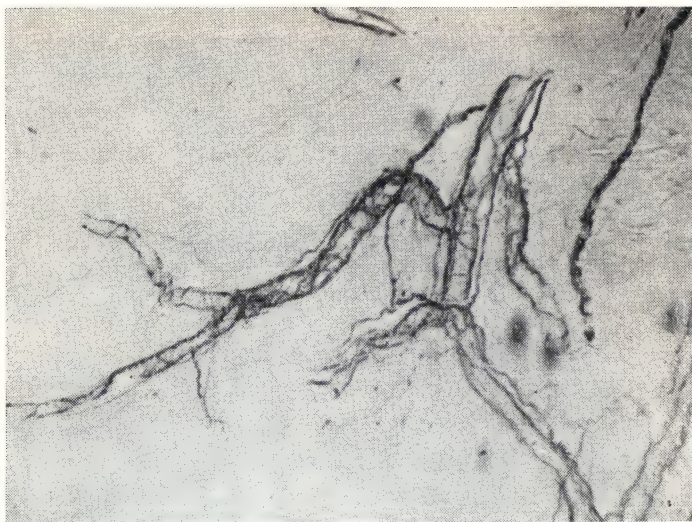


Рис. 5. Симпатические холинергические волокна, иннервирующие сосуды мигательной перепонки кошки (по Е. К. Плечковой и Т. Н. Араповой).

Увеличение 6×35 .

скую иннервацию. Никакие методические ухищрения не изменили картину. Однако в тех же органах выявляются нервные волокна, обладающие активной холинэстеразой.

Прежде всего это — группа волокон, образующих характерные сплетения по сосудам. Они по существу ничем не отличаются от сплетений холинергических волокон, которые мы видели в мускулатуре органов, иннервирующихся парасимпатическими нервами. На рис. 5 показаны «пустые» пространства, соответствующие расположению мышечной ткани в мигательной перепонке кошки. «Холинэстеразных» волокон здесь нет, но, как только в срезе попадает кровеносный сосуд, видны идущие вдоль него и ветвящиеся вокруг него сплетения тонких волокон, содержащие активную холинэстеразу. То же мы видим и в миометрии кошки. Так, мы убедились, исследуя органы с однозначной симпатической иннер-

вацией, что применяемый нами метод действительно показывает, что ацетилхолиновый обмен не свойствен основной массе симпатических волокон. С другой стороны, мы убедились, что этим методом можно показать наличие холинергических волокон в составе симпатических нервов. В мигательной перепонке кошек мы отмечали также холинергические симпатические нервы, иннервирующие гарднеровскую железу.

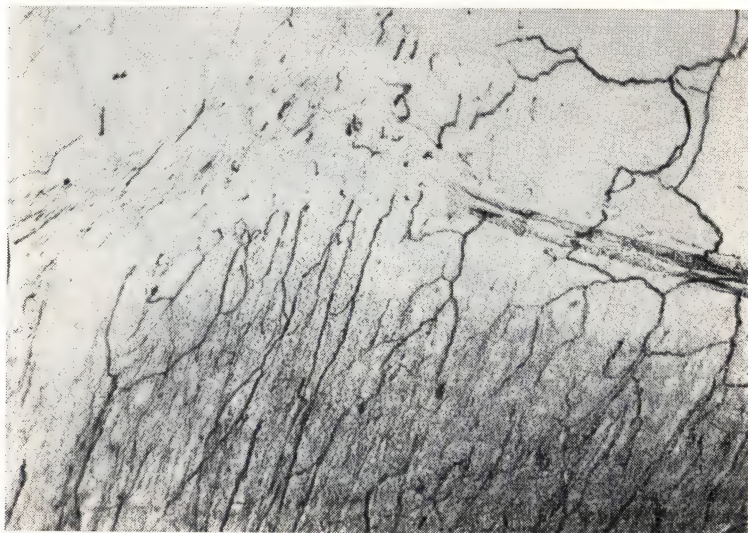


Рис. 6. Холинергические эффекторные волокна по сосудам и в мио-
метрии крольчихи (по А. С. Гурвич).
Увеличение 6×15 .

При экстирпации верхнего шейного узла мы, так же как и все другие авторы, наблюдали тотальную дегенерацию симпатических волокон, иннервирующих мигательную перепонку. Наши гистохимические и экспериментальные наблюдения полностью соответствуют тем результатам, которые были получены Gardiner, Helmann и Thompson, которые также нашли, что симпатические волокна, иннервирующие сосуды мигательной перепонки, относятся к типу холинергических по наличию в них активной холинэстеразы.

Как уже указывалось в некоторых наших сообщениях, наблюдаются некоторые различия в отношении холинэстеразной активности в одноименных органах животных разных видов. Интересно, что в матке крольчих А. С. Гурвич наблюдала холинергические волокна не только

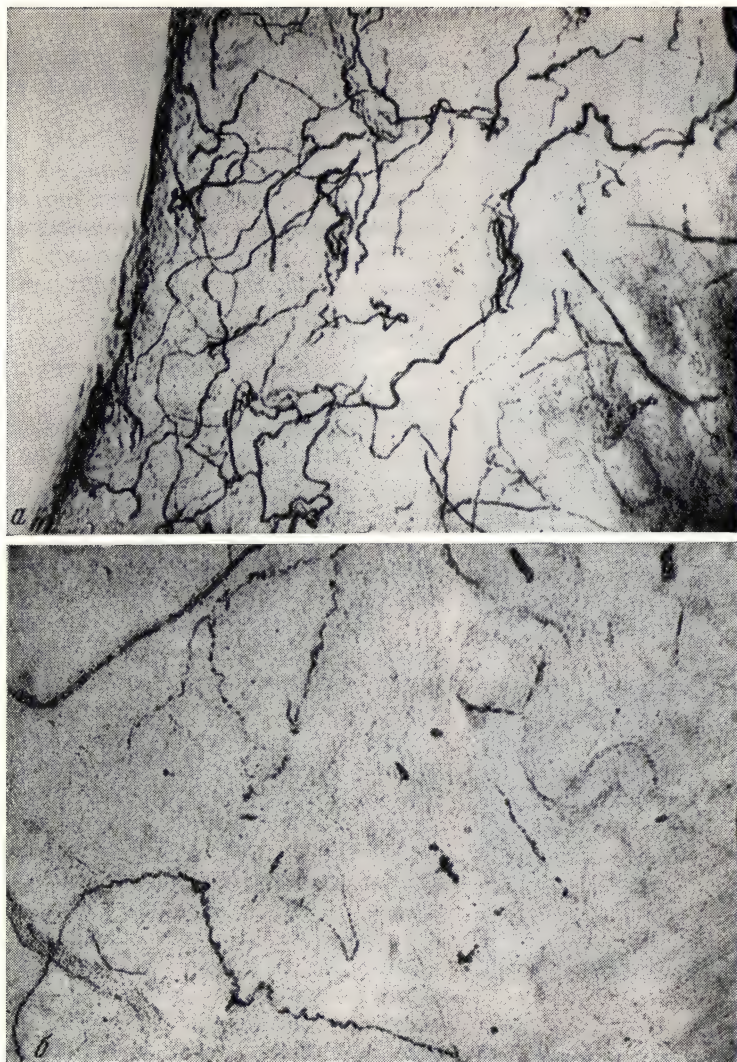


Рис 7. Активность холинэстеразы в нервных элементах матки кошки (по А. С. Гурвич).

а — слизистая оболочка матки небеременной кошки; *б* — слизистая оболочка матки беременной кошки. Увеличение 10×40 .

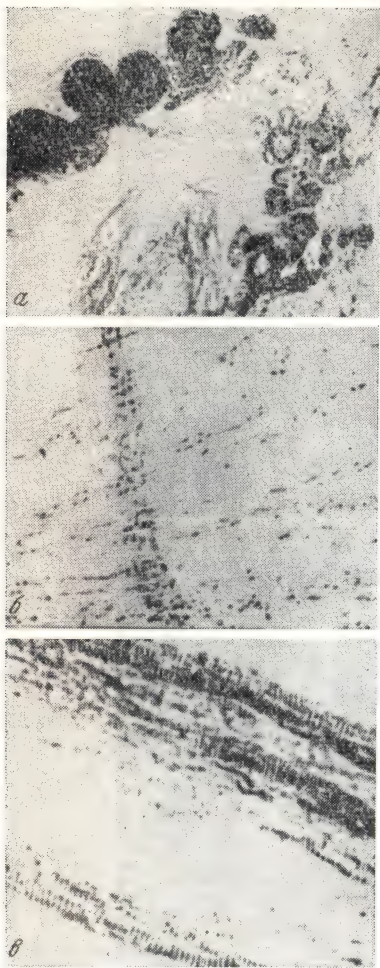


Рис. 8. Активность холинэстеразы в интрамуральных нервных элементах в миокарде при экспериментальной компенсаторной гиперфункции сердца кролика.

а — снижение активности фермента в нейронах. Аварийная стадия; *б* — снижение активности фермента в периферическом сплетении нервных волокон в миокарде. Аварийная стадия; *в* — повышение холинэстеразной активности в сократительном миокарде левого желудочка. Через 6 месяцев после создания стеноза. Увеличение: *а, б* — 400 \times , *в* — 280 \times .

в связи с иннервацией сосудов; волокна, обнаруживающие холинэстеразную активность, имеются здесь в небольшом числе и в миометрии (рис. 6).

Еще одно интересное, как нам кажется, наблюдение выявилось в результате наших гистохимических исследований холинэстеразы в периферических нервных сплетениях внутренних органов. При различных физиологических состояниях некоторых органов мы видели отчетливую разницу в степени активности фермента в холинергических нервных структурах и в иннервируемых тканях. Так, например, при беременности в матке кошки наблюдается резкое снижение, вплоть до исчезновения, активности фермента в тех чувствительных и сосудистых нервных образованиях, которые вне этого периода обнаруживают довольно высокую степень активности (рис. 7, *а, б*).

Изменение степени активности фермента в холинергических нервных структурах показано сотрудницей нашей лаборатории Е. М. Крохиной в сердце кроликов в процессе возникновения и течения экспериментальной гиперфункции сердца. Согласно общепринятому делению процесса на три стадии, установленных Ф. З. Меерсоном (8), Е. М. Крохина наблюдала в первой, аварийной, стадии процесса снижение холинэстеразной активности во всех нервных структурах сердца. В интрамуральных нервных узлах некоторые нейроны почти полностью утрачивают фермент, в то время как в нормальных сердцах кроликов активность фермента в поверхностных частях нейронов очень велика и они выглядят интенсивно черными.

как, впрочем, некоторые нейроны и в первой стадии компенсаторной гиперфункции сердца (рис. 8, а). В нервных волокнах периферических сплетений в миокарде заметно уменьшается количество, величина и интенсивность окраски осадков (рис. 8, б). Во второй стадии компенсаторной гиперфункции сердца, которую авторы называют стадией относительной устойчивости, происходит восстановление холинэстеразной активности нервных структур почти до нормального уровня. Полная нормализация или даже некоторое увеличение холинэстеразной активности в периферических нервных сплетениях сердца наблюдается и в последующее время—в стадии постепенного истощения и прогрессирующего кардиосклероза. К этому времени резко увеличивается холинэстеразная активность сократительного миокарда, что свидетельствует о гипертрофии самого сократительного миокарда (рис. 8, в).

В результате наших исследований мы пришли к следующим выводам:

1) гистохимическое изучение активности холинэстеразы позволяет различать в составе симпатических нервов холинергические нервные проводники и их окончания;

2) гистохимическое изучение активности холинэстеразы позволило обнаружить богатое ферментом сплетение вегетативных нервных волокон в зоне окончания чувствительных нервных волокон в дуге аорты и в эндокарде; по-видимому, адаптационно-трофическое влияние вегетативной нервной системы на рецепторы осуществляется через медиаторное звено;

3) гистохимический метод позволил показать визуально определяемые количественные различия в степени активности фермента в парасимпатических нервных структурах различных внутренних органов в норме, а также при некоторых физиологических и патологических состояниях организма;

4) гистохимический метод показывает диффузное распределение холинэстеразы в периферических отделах сплетения эффекторных вегетативных нервных волокон, что позволяет считать это сплетение диффузным синаптическим полем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурвич А. С. В сб.: Вопросы физиологии и патологии нервной системы. М., 1962.
2. Иванов И. Ф. В сб.: Проблемы морфологии нервной системы. М., 1956.
3. Конради Г. П. В сб.: Вопросы регуляции кровообращения. Под ред. Г. П. Конради. Изд. АН СССР. М.—Л., 1963.
4. Крохина Е. М., Меерсон Ф. З. Архив патологии, 1963, 8, 34—37.
5. Крохина Е. М. и Плечкова Е. К. В сб.: Физиология и патология сердца. Под ред. М. Е. Маршака. М., 1963, стр. 263—279.
6. Лаврентьев Б. И. В сб.: Морфология автономной нервной системы. М., 1939.
7. Лаврентьев Б. И., Плечкова Е. К. Нервная клетка и нервное волокно. Неврон. Руководство по неврологии, т. 1, кн. 1. М., 1955, стр. 89—218.

8. Меерсон Ф. З. Компенсаторная гиперфункция и недостаточность сердца. М., 1960.

9. Плечкова Е. К., Арапова Т. Н., Гурвич А. С., Крохина Е. М. Гистологические исследования холинэстеразы рецепторов свободного типа в роговице и некоторых внутренних органах. Материалы научной конференции по проблеме: «Функциональные взаимоотношения между различными системами организма в норме и патологии». Иваново, 1962.

10. Плечкова Е. К. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1963, 44, 1, 24—33.

11. Плечкова Е. К., Арапова Т. Н. В сб.: Вопросы физиологии и патологии нервной системы. М., 1962.

12. Gardiner, Helmann a. Thompson J. *Physiol.*, 1962, 163, 436.

13. Gerebtzoff M. A. *Cholinesterases*. London — New York — Paris — Los-Angeles, 1959; *Histochemistry of cholinesterase*. Symposium Basel, 1960. *Bibl. Anat. Basel*, 1960. *Bibl. Anat. Basel*, v. 2, 1961.

14. Jabonero V. *Acta Anat.*, 1948, 6, 1/2; *Experientia*, 1951, 7; fasc. 12.

15. Jabonero V. *Acta neurovegetative*, 1959, 19, 3—4, 176—302.

16. Nachmansohn D. *Bioch., Biophys. Acta*, 1950, 4, 1/2/3; *Chemical and Molecular Basis of nerve activity*. Acad. Press. New York, 1959.

17. Nachmansohn D. a. Rothenberg M. *Science*, 1944, 100, 2603, 455.

18. Uvnäs B. *Physiol. Rev.*, 1954, 34, 3.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕКТРА ЧАСТОТЫ АФФЕРЕНТНЫХ ИМПУЛЬСОВ И ЗАКОНА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЦЕПТОРОВ ПО ЧАСТОТЕ ИМПУЛЬСОВ ПРИ ОТВЕДЕНИИ ПОТЕНЦИАЛОВ ОТ ЦЕЛОГО НЕРВА

Б. И. БАЛАНТЕР, А. В. ЗЕВЕКЕ,
В. М. ХАЮТИН

*Институт нормальной
и патологической физиологии
АМН СССР (Москва)*



Одним из аспектов исследования интегративной деятельности нервной системы является определение статистических свойств потоков сигналов, передаваемых от рецепторных полей и нервных центров. Статистические свойства потока сигналов от рецепторов определяются, в частности, законом распределения числа афферентных волокон в нерве по диаметру. Как известно, от этого параметра зависит распределение волокон по скорости проведения импульсов.

Другой важной характеристикой является распределение числа волокон по частоте следования передаваемых сигналов. Целью настоящей работы и является теоретическое обоснование и анализ некоторых методов, позволяющих найти распределение рецепторов какой-либо рефлексогенной зоны по частоте генерируемых ими импульсов.

W. Douglas и J. Ritchie (5, 6) предложили метод, используя который они получили данные о частоте импульсов, передаваемых от рецепторных полей дуги аорты и кожи по миелинизированным и безмиелиновым волокнам. Принципиальная особенность этого метода заключается в том, что соответствующие данные получают при отведении потенциалов от целого нервного ствола, без выделения одиночных волокон.

Принцип метода состоит в оценке общей активности рецепторов данного поля по величине суммарного потенциала, вызываемого раздражением дистального конца перерезанного нерва электрическим импульсом (рис. 1). Так как этот потенциал распространяется по направлению к рецепторам, мы будем называть составляющие его импульсы афферентных волокон и самый потенциал антидромными. Антидромный потенциал улавливается отводящими электродами ($ОЭ$), которые располагаются между раздражающими электродами ($РЭ$) и рецепторным полем ($РП$). Если последнее подвергается раздражению, то в некоторых волокнах появляются импульсы от рецепторов (ортодромные). Они сталкиваются с антидромными, и волокна, в которых происходит встреча, уже не участвуют в образовании антидромного потенциала под отводящими электродами. Легко видеть, что степень уменьшения антидромного потенциала прямо пропорциональна числу волокон, в которых ортодромные импульсы встретились с антидромными на участке между раздражающими и отводящими электродами (межэлектродный участок — $МЭУ$).

Основываясь на соображениях о факторах, определяющих место встречи орто- и антидромных импульсов, W. Douglas и J. Ritchie без строгого вывода предложили формулу для зависимости величины уменьшения антидромного потенциала в составленном из n афферентных волокон нерве, от расстояния d на участке между раздражающими и отводящими электродами ($МЭУ$), от некоторой средней частоты следования f ортодромных импульсов и от скорости проведения v импульсов по волокну — $2dfn/v$.

Чтобы исключить n (неизвестное число волокон в исследуемом афферентном нерве), Douglas и Ritchie (6) вычисляли величину уменьшения антидромного потенциала относительно максимально возможной его величины:

$$r = 2df/v. \quad (1)$$

Из зависимости (1) они и определяли частоту следования f импульсов:

$$f = rv/2d, \quad (2)$$

полагая, что это есть «некая средняя частота разрядов волокон». Для определения f по формуле (2) Douglas и Ritchie находили экспериментально такую величину $МЭУ$, при которой r становилось максимальным,

справедливо полагая, что именно при данном условии гарантирована встреча анти- и ортодромных импульсов во всех активных волокнах при любой частоте импульсации рецепторов.

По данным Douglas и Ritchie, механическое раздражение рецепторов кожи вызывает появление импульсов в немиелинизированных волокнах. Средняя частота этих импульсов, рассчитанная по формуле (2), равна 2—6 имп/сек, а максимальная не превышает 10—12 имп/сек. Согласно же подсчету частоты импульсов в одиночных немиелинизированных во-

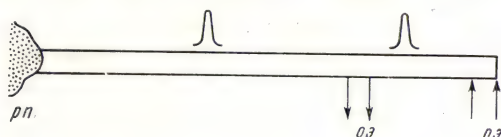


Рис. 1. Схема эксперимента.

РП — рецепторное поле; ОЭ — отводящие электроды; РЭ — раздражающие электроды.

локнах кожных нервов (4), соответствующие рецепторы генерируют импульсы с максимальной частотой порядка 100 имп/сек.

Данные, полученные Игго путем отведения от одиночных волокон, Ritchie (3) считает завышенными вследствие случайного отбора волокон во время их препаровки. Со своей стороны Игго (4) полагает, что данные, полученные Douglas и Ritchie по методу отведения от целого нерва, занижены из-за того, что измерение частоты импульсов производится не в переходном, а в установившемся режиме работы рецепторов.

Как будет ясно из дальнейшего, истинная причина различий оценки частоты импульсов заключается в том, что метод расчета частоты импульсов по Douglas и Ritchie определяет не среднее ее значение, а минимальное и не для всех волокон, а только для одной, наиболее часто встречающейся их группы.

Анализ метода столкновения одиночного антидромного импульса с ортодромным потоком. Рассмотрим условия встречи потока ортодромных импульсов в одном волокне с антидромным, полагая, что ортодромные импульсы имеют постоянную частоту f , а скорость проведения v по всей длине волокна постоянна. Обозначим расстояние между возбужденными участками волокна (т. е. импульсами) l (рис. 2). Момент возникновения антидромного импульса в точке A примем за начало отсчета времени ($t=0$). Чтобы определить положение последовательности ортодромных импульсов $O_1, O_2, O_3 \dots$ по длине волокна, достаточно задать расстояние O_1A , где O_1 — ближайший импульс к точке A в момент $t=0$. Поскольку импульс O_1 ближайший к A , то расстояние $O_1A \leq l$.

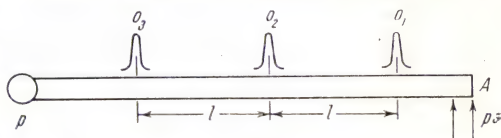


Рис. 2. Размещение ортодромных импульсов на волокне.

Р — рецептор, РЭ — раздражающий электрод; l — расстояние между импульсами.

Если в момент $t=0$ импульс O_1 находится на расстоянии от A , меньшем или равном $2d$ (где d — длина участка между раздражающими и отводящими электродами), то импульс O_1 встретится с антидромным в пределах $МЭУ$ (рис. 3). Если же длина отрезка O_1A удовлетворяет неравен-

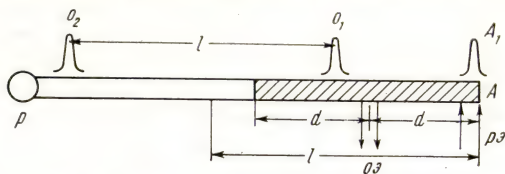


Рис. 3. Возможные положения (заштрихованный участок) импульса O_1 в момент $t=0$ при условии $O_1A < 2d$.

Отсюда следует, что вероятность встречи в $МЭУ$ (согласно определению геометрической вероятности) равна отношению длин отрезков BA и CA :

$$P = \frac{2d}{l} = \frac{d}{l/2} \text{ при } d < \frac{l}{2}. \quad (3)$$

При $d \geq l/2$ вероятность встречи $P=1$ и встреча импульсов неизбежна.

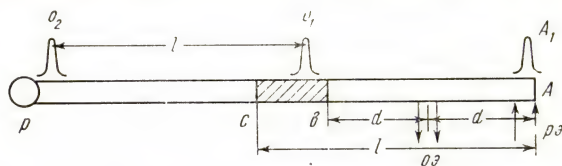


Рис. 4. Возможные положения (заштрихованный участок) импульса O_1 в момент $t=0$ при условии $O_1A > 2d$.

Так же очевидно, что $l = vt$, где t — время прохождения импульсом расстояния l . Но так как t связано с частотой следования $f=1/t$, то отсюда получаем:

$$l = v/f. \quad (4)$$

Подставляя выражение для l из (4) в (3), находим формулу для искомой вероятности встречи импульсов в одном волокне:

$$P = 2df/v. \quad (5)$$

Рассмотрим модель нерва, составленного из n однородных волокон, т. е. волокон, имеющих одинаковые v и f . Число волокон, в которых им-

пульсы встретятся в $MЭУ$, пропорционально вероятности встречи в одном волокне и их общему числу — $(2df/v) \cdot n$. Точнее, это среднее значение числа таких волокон.

Величина относительного уменьшения антидромного потенциала определяется отношением числа волокон, в которых происходит встреча импульсов на $MЭУ$, к общему числу волокон n . Это и есть величина $r=2df/v$, которую находят экспериментально по методу Douglas и Ritchie.

Из изложенного ясно, что соотношение $r=2df/v$ справедливо только для рассмотренной модели. В действительности скорость проведения и частота импульсов в разных волокнах данной популяции неодинаковы и характеризуются определенными распределениями.

Что касается v , то можно считать, что условие однородности по этому параметру в модели с известным приближением выполняется и в опыте на реальном нерве, так как вычисление величины r производится по определенной точке антидромного потенциала. Обычно выбирают максимальную точку, которой соответствует возбуждение модальной группы волокон (мода распределения популяции волокон по скорости проведения). Поэтому необходимо учитывать, что в действительности рассматривается только модальная группа волокон.

Что касается f , то, как отмечалось выше, для ее вычисления Douglas и Ritchie предложили экспериментально определять такой $MЭУ$, при котором $r=1$, т. е. происходит максимальное уменьшение антидромного потенциала. Как ясно из предыдущего, такому r соответствует расстояние $d=l_{\max}/2$, где l_{\max} — промежуток между двумя ортодромными импульсами в волокнах, частота импульсов в которых минимальна. Иначе говоря, условием полного исчезновения антидромного потенциала является нахождение $MЭУ$ такой длины, которая обеспечивает встречу антидромных импульсов на этом участке с импульсами наиболее «низкочастотных» рецепторов, а следовательно, и всех вообще рецепторов (с точностью до ошибок измерения потенциала).

Таким образом, Douglas и Ritchie определяли не среднюю частоту импульсов во всех активных афферентных волокнах, а минимальную границу спектра частоты. Этим и объясняется мнимое противоречие с данными подсчета частоты импульсов в одиночных волокнах, полученными Игго.

Непосредственно из графика $r=r(d)$ нельзя получить спектр частоты импульсов от данного рецепторного поля. Этот спектр и распределение афферентных волокон по частоте импульсов может быть, однако, определен аналитическим расчетом (1) или методом «встречных потоков» (2).

Метод встречных потоков. Метод встречных потоков заключается в создании в нерве потока антидромных импульсов различной частоты и нахождении зависимости r от частоты антидромных импульсов. По этой зависимости может быть получена гистограмма распределения волокон,

проводящих ортодромные импульсы различной частоты, иначе говоря, распределение рецепторов данного поля по частоте генерируемых ими импульсов.

Рассмотрим вероятность встречи импульсов в МЭУ при ритмическом раздражении волокна, считая, что потоки орто- и антидромных импульсов

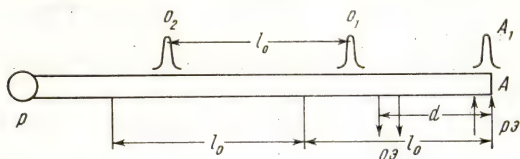


Рис. 5. Размещение последовательности орто- и антидромных импульсов в момент $t_1 = 0$.

проводятся по волокну с постоянной скоростью и постоянны по частоте. По вероятности встречи импульсов в МЭУ волокна, составляющие нерв, при каждой данной f_a разделяются на три группы: первая группа волокон, имеющих $f_o < f_a$ (или, что то же: $l_o > l_a$), вторая группа волокон, имеющих $f_o > f_a$

($l_o < l_a$), третья группа волокон с $f_o = f_a$ ($l_o = l_a$). Индексами о и а обозначены параметры соответственно орто- и антидромных потоков.

1. Рассмотрим волокна первой группы. Начальным моментом будем считать $t_1 = 0$, когда в точке А возникает первый антидромный импульс A_1 (рис. 5). В этот момент по длине волокна существует размещение точек, соответствующее некоторой последовательности импульсов O_1, O_2, O_3 и т. д., которое однозначно определяется расстоянием O_1A ближайшего к А импульса O_1 . Множество возможных положений O_1 заполняет отрезок ВА длиной l_o . Из формулы (3) следует, что вероятность P_{11} встречи A_1 и O_1 равна:

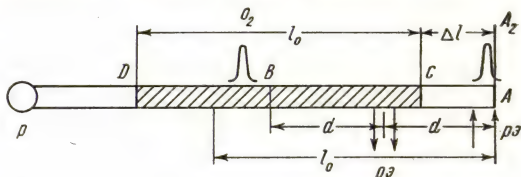


Рис. 6. Возможные положения (заштрихованный участок) импульса O_2 относительно A_2 в момент t_2 .

$$P_{11} = \begin{cases} 2d/l_o & \text{при } d < l_o/2 \\ 1 & \text{при } d \geq l_o/2. \end{cases} \quad (6)$$

Для определения P_{22} , т. е. вероятности встречи вторых орто- и антидромных импульсов O_2 и A_2 , найдем расстояние между ними в момент $t_2 = l_a/v$, соответствующий возникновению импульса A_2 (рис. 6). В момент t_2 точки волокна, в которых может находиться O_2 , будут заполнять отрезок ДС длиной l_o . Отрезок ДС смещен влево от точки А на расстояние $l_o - l_a$. Множество точек волокна, в которых в момент t_2 должен находиться

импульс O_2 для того, чтобы состоялась встреча на $МЭУ$, будет заполнять отрезок BC длиной $2d - (l_0 - l_a) = 2d - \Delta l$, где обозначено:

$$\Delta l = l_0 - l_a.$$

Вероятность P_{22} равна отношению длины отрезков BC к CD :

$$P_{22} = \begin{cases} \frac{2d - \Delta l}{l_0} & \text{при } 2d < l_0 + \Delta l, \\ 1 & \text{при } 2d \geq l_0 + \Delta l. \end{cases} \quad (7)$$

Аналогично для определения вероятности встречи импульсов A_3 и O_3

необходимо рассмотреть их взаимное положение в момент $t_3 = \frac{2l_a}{v}$:

В общем случае:

$$P_{33} = \begin{cases} \frac{2d - 2\Delta l}{l_0} & \text{при } 2d < l_0 + 2\Delta l, \\ 1 & \text{при } 2d \geq l_0 + 2\Delta l. \end{cases} \quad (9)$$

$$P_{kk} = \begin{cases} \frac{2d - (k-1)\Delta l}{l_0} & \text{при } 2d < l_0 + (k-1)\Delta l, \\ 1 & \text{при } 2d \geq l_0 + (k-1)\Delta l. \end{cases} \quad (11)$$

$$(k=1, 2 \dots)$$

Формула (11) верна лишь при $2d \geq (k-1)\Delta l$, иначе значение P_{kk} обратится в нуль и встреча импульсов с одинаковыми порядковыми номерами на $МЭУ$ станет невозможной.

Выражение (12) справедливо только до некоторого k , начиная с которого обязательно станет выполняться условие $2d < l_0 + (k-1)\Delta l$, т. е. будет верно только (11).

Рассматривая величину вероятности (11), можно видеть, что с увеличением k все вероятности обращаются в нуль и встречи неизбежно происходят вне $МЭУ$. Граничное значение $k = k_m$, для которого еще выполняется (11), должно удовлетворять системе двух неравенств:

$$\left. \begin{aligned} 2d - (K_m - 1)(l_0 - l_a) &> 0, \\ 2d - K_m(l_0 - l_a) &< 0. \end{aligned} \right\} \quad (13)$$

Решая (13), получаем значение K_m :

$$\frac{2d}{l_0 - l_a} < K_m < \frac{2d}{l_0 - l_a} + 1. \quad (14)$$

Таким образом, мы установили, что при ритмическом раздражении волокна с частотой большей частоты ортодромных импульсов через конечное время наблюдения $T = k_m \cdot l_a / v = k_m / f_a$ вероятность встречи импульсов на $МЭУ$ (финальная вероятность) равна нулю и, начиная с этого момента, встреча импульсов на $МЭУ$ становится невозможной.

2. Рассмотрим волокна второй группы, для которых $f_0 > f_a$, т. е. $l_0 < l_a$. Этот случай анализируется аналогично предыдущему. Для значений вероятностей получаем:

$$P_{11} = \begin{cases} 2d/l_0 & \text{при } 2d < l_0, \\ 1 & \text{при } 2d \geq l_0. \end{cases}$$

Рассматривая множество возможных положений импульса O_2 относительно A_2 в момент $t_2 = \frac{la}{v}$ (рис. 7), получаем:

$$P_{22} = \begin{cases} \frac{2d}{l_0 - \Delta l} & \text{при } 2d < l_0 - \Delta l, \\ 1 & \text{при } 2d \geq l_0 - \Delta l, \text{ где } \Delta l = l_a - l_0. \end{cases}$$

В общем случае

$$P_{kk} = \begin{cases} \frac{2d}{l_0 - (k-1)\Delta l} & \text{при } 2d < l_0 - (k-1)\Delta l, \\ 1 & \text{при } 2d \geq l_0 - (k-1)\Delta l. \end{cases} \quad (15)$$

$$(16)$$

При увеличении k вероятности P_{kk} стремятся к единице и, начиная с некоторого k_m , становятся равными 1. Это граничное значение k_m , для которого еще верно выражение (15), находится как решение системы двух неравенств:

$$\begin{cases} l_0 - (K_m - 1)\Delta l > 2d, \\ l_0 - K_m \Delta l < 2d, \end{cases} \quad (17)$$

откуда для определения целого числа k_m получаем:

$$\frac{l_0 - 2d}{l_a - l_0} < K_m < \frac{l_0 - 2d}{l_a - l_0} + 1. \quad (18)$$

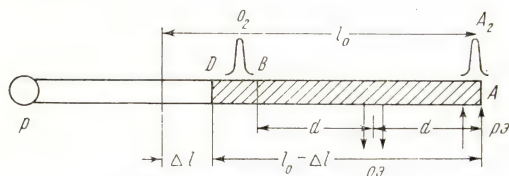


Рис. 7. Возможные положения (заштрихованный участок) импульса O_2 относительно A_2 в момент t_2 .

Таким образом, и в случае $f_0 > f_a$ существует финальная вероятность встречи импульсов на МЭУ, но в отличие от первого случая ее значение равно 1.

Через конечное время наблюдения $T = k_m \cdot l_a/v = k_m/f_a = k$ встреча на МЭУ будет происходить обязательно.

Выражение (15) справедливо только при условии

$l_0 > (k-1)\Delta l$. В противоположном случае оно обращается в нуль и встречи импульсов с одинаковыми порядковыми номерами на МЭУ будут невозможны.

3. Рассматривая волокна третьей группы, для которых $f_0 = f_a$, т. е. ($l_0 = l_a$), легко видеть, что:

$$P_{kk} = \begin{cases} \frac{2d}{l_0} & \text{при } 2d < l_0, \\ 1 & \text{при } 2d \geq l_0 \quad (k = 1, 2, 3, \dots). \end{cases} \quad (19)$$

Для любого d значение вероятности встречи первых импульсов в МЭУ такое же, как и для всех последующих.

Как говорилось выше, волокна, составляющие нерв, проводят ортодромные импульсы различной частоты и по этому признаку образуют некоторое распределение. Мы показали, что через некоторые конечные периоды от начала раздражения нерва в каждой из трех групп волокон устанавливаются финальные вероятности встречи импульсов:

$$P = \begin{cases} 0 & \text{для волокон с } f_0 < f_a, \\ 1 & \text{для волокон с } f_0 \geq f_a. \end{cases}$$

Таким образом, при раздражении нерва импульсами той или иной частоты через конечное время наблюдения в волокнах одной группы встреча импульсов в МЭУ исключается, тогда как в волокнах другой группы происходит именно в МЭУ. Это явление и позволяет найти распределение волокон по частоте ортодромных импульсов.

Построение гистограммы распределения рецепторов по частоте генерируемых импульсов. Предположим, что измеряется величина антидромного потенциала для некоторых значений f_a . Тогда для любой частоты f_a , которая больше частоты ортодромных импульсов любого рецептора данного поля, финальные вероятности встречи на МЭУ равны 0, встречи импульсов во всех волокнах на МЭУ исключены и антидромный потенциал максимален. При любой f_a , меньшей, чем частота импульсов любого рецептора, финальные вероятности встречи импульсов на МЭУ во всех волокнах равны 1. При этом встречи импульсов на МЭУ происходят обязательно и величина антидромного потенциала равна нулю (в предположении, что все рецепторы генерируют импульсы и нерв составлен только из волокон от рецепторов изучаемого поля).

Когда величина f_a изменяется в пределах между максимальной и минимальной частотой ортодромных импульсов:

$$f_{0 \min} < f_a < f_{0 \max},$$

то величина антидромного потенциала изменяется от максимального значения до нулевого.

Ясно, что уменьшение антидромного потенциала при некотором изменении f_a происходит за счет уменьшения числа волокон нерва, в которых вероятность встречи импульсов на МЭУ равна нулю. Очевидно поэтому, что величина уменьшения антидромного потенциала будет про-

порциональна числу волокон, имеющих f_0 в пределах соответствующего интервала изменения f_a .

Если зависимость величины антидромного потенциала от f_a изобразить графически, то, как ясно из предыдущего, получается кумулятивная кривая числа волокон (рецепторов) по частоте f_0 (рис. 8). Ординаты этой кривой соответствуют общему (накопленному) числу волокон, имеющих f_0 больше данной f_a .

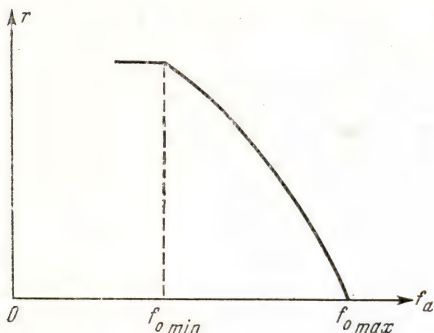


Рис. 8. Кумулятивная кривая числа волокон по частоте.

По абсциссе — частота антидромных импульсов; по ординате — относительная величина антидромного потенциала.

Так как о величине антидромного потенциала обычно судят по его максимуму, а этот последний соответствует модальной группе распределения волокон по скорости проведения, то и кумулятивная кривая дает распределение волокон по частоте f_0 только в модальной группе.

Границы спектра $f_{0 \min}$ и $f_{0 \max}$ определяют из кривой как абсциссы, соответствующие максимуму и нулевому значению кривой.

Построение гистограммы распределения волокон по частоте f_0 производится при помощи графического дифференцирования кумулятивной кривой. Так

как число волокон, генерирующих антидромный потенциал, обычно неизвестно, то получаемая гистограмма дает распределение частоты, или относительного числа волокон, проводящих ортодромные импульсы той или иной частоты. При этом ординаты кумулятивной кривой выражаются как отношение величин антидромного потенциала (A) при каждой f_a к максимальному его значению (A_{\max}):

$$r = \frac{A}{A_{\max}}.$$

В принципе можно строить кумулятивную кривую, вычисляя ее ординаты, как $r = \frac{A_{\max} - A}{A_{\max}}$ (r — относительное уменьшение антидромного потенциала). Гистограммы, построенные по кумулятивным кривым $r(f_a)$ или $r(f_a)$, совпадают, так как для этого построения используются приращения r или \dot{r} , которые одинаковы.

Некоторые ограничения метода встречных потоков. Место встречи импульсов (и факт существования финальных вероятностей и их значений 0 и 1) связано определенными условиями с длиной волокон нерва L ,

межэлектродным расстоянием d и частотой антидромных импульсов. В реальном эксперименте длина волокон L и межэлектродное расстояние ограничены. В этой связи возможности точного измерения границ спектра и неискаженной формы гистограммы также ограничены. Эти ограничения возрастают при малой длине нерва и больших скоростях проведения.

При построении гистограммы мы считали, что во всех волокнах финальные вероятности равны либо 0, либо 1 (в зависимости от принадлежности волокон к одной из 3 рассмотренных выше групп). Этот результат требует уточнений. Вновь рассмотрим волокна первой группы с $f_0 < f_a$.

При увеличении времени наблюдения точка встречи импульсов будет смещаться к рецепторам. Очевидно, что величина шага смещения точки встречи импульсов за интервал $\tau = l_a/v$ является постоянной и равна $\Delta l/2 = \frac{l_o - l_a}{2}$. В некоторый момент точка встречи импульсов O_s и A_s настолько близко будет находиться к рецептору, что в следующий момент (через τ) импульс A_{s+1} окажется у рецептора раньше, чем в последнем возникнет импульс O_{s+1} . Поэтому импульс O_{s+1} встретится с одним из последующих антидромных импульсов A_{s+i} , где $i > 1$.

Отметим условия, гарантирующие встречу O_{s+1} и A_{s+i} вне МЭУ. Таким условием является:

$$L > d + \frac{l_a}{2}, \quad (20)$$

где L — длина волокна от точки раздражения до рецептора. Это условие получается при рассмотрении положения ближайшего к рецептору антидромного импульса A_{s+i} в момент возникновения импульса O_{s+1} .

Для волокон второй группы с $f_0 > f_a$ при увеличении времени наблюдения точка встречи через каждое $\tau = l_a/v$ будет сдвигаться [также на постоянную величину $\Delta l/2 = (l_a - l_o)/2$] к раздражающим электродам.

К некоторому моменту времени точка встречи некоторых O_s и A_s окажется столь близко к электродам, что очередной импульс A_{s+1} встретит не импульс O_{s+1} , а один из последующих — O_{s+i} , где $i > 1$.

При условии $2d < l_o$ импульс A_{s+1} может встретиться с каким-то из импульсов O_{s+i} вне МЭУ. В то же время выполнение условия

$$2d > l_o \quad (21)$$

гарантирует встречу этих импульсов на МЭУ.

Выражения (20) и (21) представляют собой условия, для которых существуют финальные вероятности встречи потоков импульсов на МЭУ и их значения для соответствующих групп волокон равны 0 (первая группа) или 1 (вторая и третья группа). Следовательно, условия (20) и (21) являются достаточными для нахождения неискаженной ошибками метода гистограммы волокон по частоте импульсов и точных границ спектра. Проанализируем условия (20) и (21).

$f_a \left[\frac{1}{\text{сек}} \right] \backslash v \left[\frac{\text{м}}{\text{сек}} \right]$	Значения $l_{a/2} = \varphi(f_a, v)[\text{м}]$								
	1	2	5	10	20	30	40	60	80
5	0,1	0,2	0,5	1	2	3	4	8	16
10	0,05	0,1	0,25	0,5	1	1,5	2	4	8
20	0,025	0,5	0,12	0,25	0,5	0,75	1	2	4
30	0,017	0,3	0,09	0,17	0,33	0,5	0,7	1,33	2,66
40	0,01	0,25	0,06	0,12	0,25	0,37	0,5	1	2

В таблице приведены значения $l_{a/2}$, рассчитанные по формуле: $l/2 = v/2f$. Эти значения позволяют определить минимальную длину волокон с данной скоростью проведения и данной частотой ортодромных импульсов, при которой границы спектра частот определяются без искажений. Соответственно, если известна длина волокна, то для волокон с известным v по таблице в силу условия (20) можно найти минимальное значение f_a , для которой гистограмма числа волокон по частоте находится без ошибок. Из условия (21) ясно, что эта же таблица определяет и минимальное значение d , т. е. МЭУ.

Очевидно, что выбранное d при заданном L должно одновременно быть таким, чтобы не нарушилось условие (20). В определенном диапазоне изменения величина МЭУ не искажает границ спектра и форму гистограммы. Таким образом, при малых L и d (малых относительно величины скорости проведения) или относительно больших d (для данного L) метод встречных потоков не гарантирует точное определение границ спектра и неискаженной гистограммы волокон по частоте.

Из формул (11) и (15) для величин вероятности P_{kk} следует, что для очень малых Δl процесс установления финальных вероятностей будет длиться долго. Поэтому для частот в окрестности любых f_a будут существовать промежуточные между 0 и 1 вероятности. Это приводит к систематической ошибке метода («зона нечувствительности»). При построении гистограммы это может дать некоторое искажение ее формы. Возможно, что эта ошибка нивелируется флуктуацией частоты ортодромных импульсов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балантер Б. И. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1965 (в печати).
2. Зевеке А. В. и Хаяутин В. М. Физиологический журнал СССР, 1965 (в печати).
3. Ритчи Дж. В кн.: Нервные механизмы боли и зуда, 1962, стр. 78—80.
4. Игго А. В кн.: Нервные механизмы боли и зуда, 1962, стр. 58, 78—80.
5. Douglas W. W. a. Ritchie J. M. J. Physiol., 1957, 7, 138, 19.
6. Douglas W. W. a. Ritchie J. M. J. Physiol., 1957, 139, 400.

ПРОБЛЕМЫ
МОРФО-ФИЗИОЛОГИИ
ВНУТРИЦЕНТРАЛЬНЫХ
ОТНОШЕНИЙ

О НЕКОТОРЫХ ПРИНЦИПАХ НЕЙРОННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МОЗГА

Г. И. ПОЛЯКОВ

*Институт мозга
АМН СССР (Москва)*



В связи со стремительным развитием экспериментально-физиологических, в частности электрофизиологических, исследований и усовершенствованием техники тонкого морфологического эксперимента, а также отведения биопотенциалов от отдельных нейронов и групп нейронов все большую актуальность приобретает проблема рациональной классификации нейронов в центральной нервной системе, их группирования и объединения в процессе реализации рефлекторных актов разной степени сложности. Следует подчеркнуть, что и в настоящее время еще нет ясного представления о той роли, какую играют различные по своей структуре и связям нейроны в рефлекторных механизмах мозга, и о месте, которое они занимают в весьма разнообразных по конструкции переключениях по ходу передачи нервных импульсов. Теория нейронной организации представляется еще слабо разработанным разделом науки о мозге.

Для решения относящихся к данной проблеме вопросов основное значение имеет, очевидно, эволюционно-генетический метод, который позволяет проследить последовательные этапы усложнения нейронной организации у разных по уровню развития представителей филогенетического ряда.

Опираясь на результаты новейших нейрогистологических исследований и, в частности, исследований, проведенных в нашей лаборатории различными нейрогистологическими методами, можно выделить прежде всего два основных типа нейронов, существенно отличающихся как по всем структурным особенностям, так и по своему функциональному назначению. Мы имеем при этом в виду, во-первых, периферические афферентные и все центральные (центростремительные и центробежные) эфферентные нейроны, специализированные для последовательной передачи нервных импульсов на пути их движения от рецепторов к эффекторам; во-вторых, группы вставочных, или промежуточных (специальных переключаемых по нашей терминологии) нейронов, которые имеют особое значение в процессах, связанных с переключениями импульсов и с переработкой сигнализации, передаваемой по цепям эфферентных нейронов. Надстраиваясь в качестве дополнительных элементов в узлах переключений импульсов с периферических афферентов и с одних групп эфферентных нейронов на другие, промежуточные нейроны наряду с боковыми и возвратными коллатеральными аксонами эфферентных нейронов играют существенную роль в распределении и перераспределении афферентных импульсов по различным группам эфферентных нейронов, а также в замыкании петель круговой циркуляции импульсов в процессе их поступательного движения (Forbs, Lorente de No). Имеются основания полагать, что ни один координированный рефлекторный акт не может быть осуществлен посредством только эфферентных нейронов без участия промежуточных. При активном участии элементов этого рода замыкаются кольца обратных связей и осуществляются функции сопоставления, сличения, сравнительной оценки различных сигналов, поступающих в данный рефлекторный центр с периферии и от других отделов центральной нервной системы. Как показали электрофизиологические исследования (Eccles, П. Г. Костюк, Li), промежуточные нейроны имеют важное значение для функциональной настройки нейронов и суммации нервных импульсов, от которых непосредственно зависит взаимоотношение возбуждения и торможения в сопряженных группах эфферентных нейронов. Можно думать, что от промежуточных нейронов существенным образом зависят процессы «логической переработки» и преобразования информации — ее «фильтрация» и выделение существенно значимой сигнализации в зонах синаптических сочленений — контактов между нейронами.

Сравнительный анализ различных по уровню организации образований центральной нервной системы позволяет далее заключить, что группа промежуточных нейронов представлена двумя большими подгруппами.

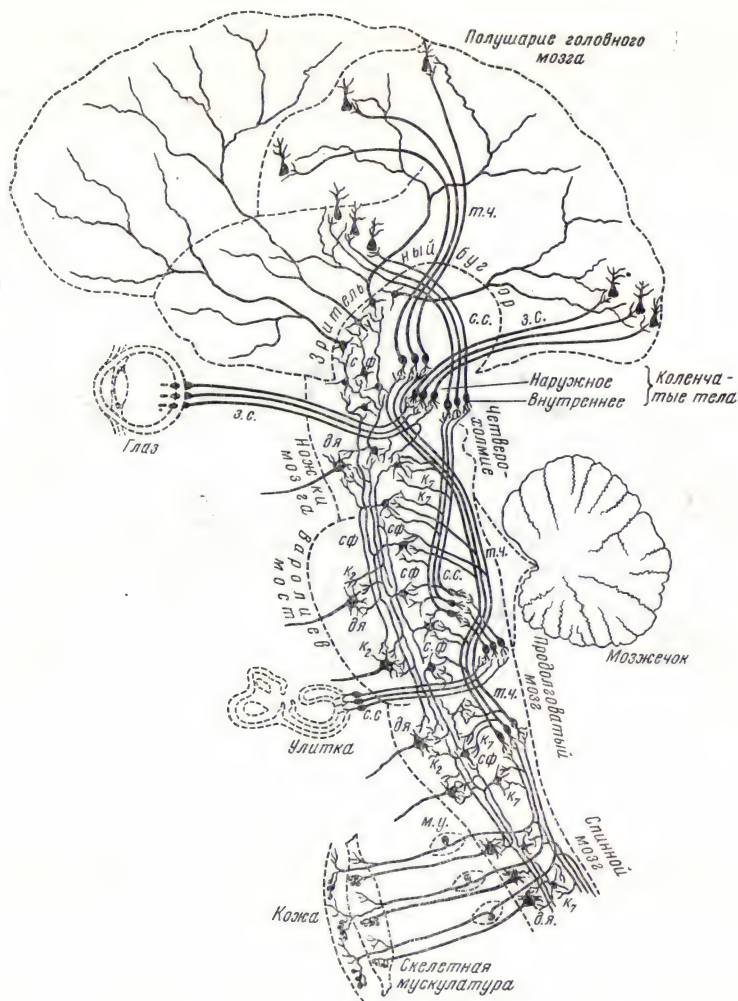


Рис. 1. Схема топографических взаимоотношений в центральной нервной системе координационного механизма и систем анализаторов.

М.У. — межпозвоночные узлы; т.ч. — система кожного и кинестетического анализаторов; с.с. — система слухового анализатора; з.с. — система зрительного анализатора; д.я. — двигательные (эффекторные) ядра спинного мозга и стволовой части головного мозга; с.ф. — ретикулярная формация; κ_1 — коллатерали от систем анализаторов к нейронам ретикулярной формации; κ_2 — коллатерали от ретикулярных нейронов к двигательным нейронам.

В спинном мозгу и стволовых отделах головного мозга, а также в определенных филогенетически древних отделах межзачаточного и конечного мозга к таким элементам относятся все нейроны сетчатой (ретикулярной) формации, которые, как показал Lorente de No являются необходимым струк-

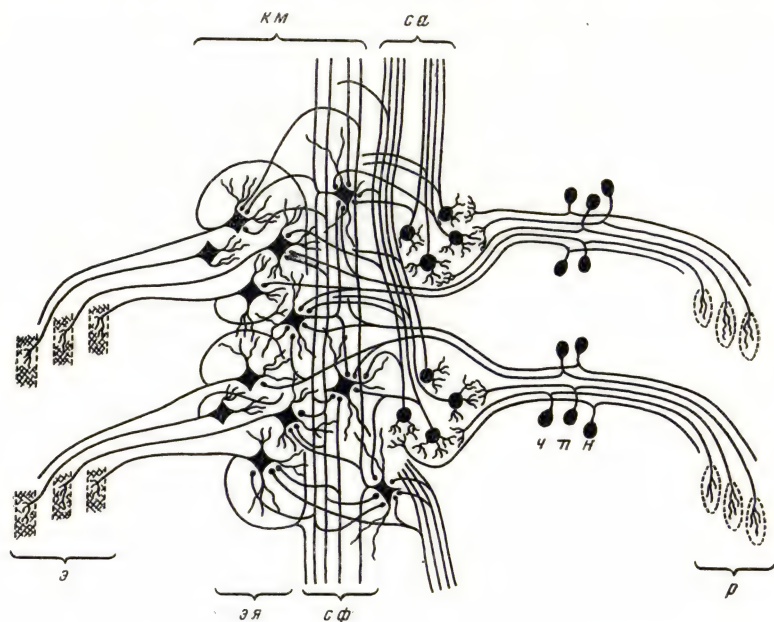


Рис. 2. Схема взаимосвязей между нейронами в координационном механизме и в анализаторах.

р — рецепторы; *э* — эффекторы; *чпн* — чувствительные периферические нейроны; *зпн* — нейроны двигательных (эффекторных) ядер; *сф* — нейроны ретикулярной формации; *км* — координационный механизм; *са* — нейроны, входящие в состав анализаторов.

турным компонентом центрального переключающего устройства рефлекторных дуг, замыкающихся на этих уровнях центральной нервной системы.

Комплексы обращенных аксонами на периферию эфферентных (двигательных, или эфферентных) и ретикулярных нейронов с их афферентными приводами могут быть охарактеризованы в совокупности как координационный механизм в собственном смысле слова (рис. 1, 2).

В ходе структурной дифференцировки нейронной организации в эволюции позвоночных данный механизм начинает обособляться наиболее

рано. В формирующихся на более поздних стадиях филогенеза длинных цепях нейронных переключений, из которых образованы системы анализаторов, специальные переключательные (промежуточные) нейроны представлены особыми элементами — нейронами с коротким аксоном, которые специализированы для осуществления наиболее тонко и сложно дифференцированных форм внутрицентральных связей. Нейроны с корот-

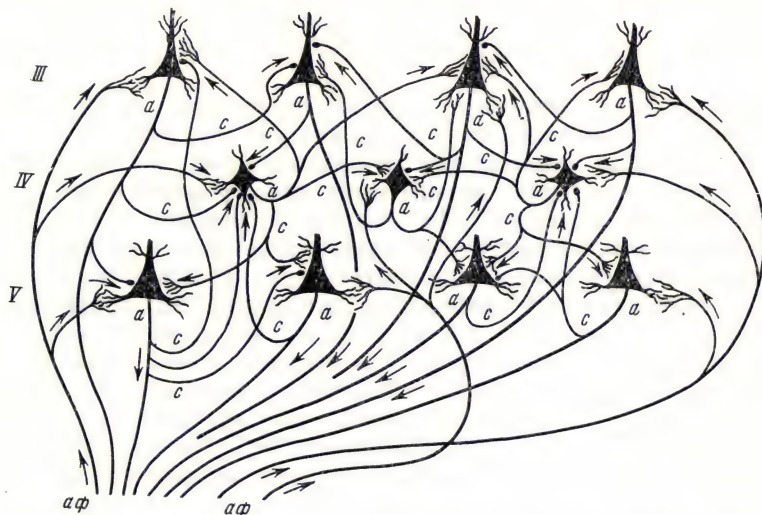


Рис. 3. Фрагмент организации межнейронных связей в коре головного мозга. Показаны эфферентные пирамидные клетки с длинным аксоном в подслое III₃ и слое V, а также промежуточные нейроны — звездчатые клетки с коротким аксоном в слое IV.

аф — проекционные афферентные волокна; а — аксоны; с — коллатерали аксонов.

ким аксоном наиболее многочисленны и достигают наибольшего разнообразия по калибру и очертаниям тела клетки, по характеру дендритных и аксонных разветвлений в высших мозговых концах анализаторов — в образованиях ближайшей подкорки и особенно в корковых формациях. В коре головного мозга звездчатые клетки с коротким аксоном (рис. 3) рассматриваются некоторыми исследователями (И. С. Беритов) как элементы, имеющие отношение к запечатлению и сохранению следов возбуждений, к образованию и репродукции дифференцированных ощущений. Данные нейроны являются, очевидно, важнейшей составной частью материальной основы совершающихся в коре мозга процессов анализа и синтеза логических операций.

Для понимания основных принципов рефлекторной деятельности важно иметь возможно более точное представление о том, с какими именно структурами соотносятся осуществляемые физиологические процессы. В связи с этим возникает вопрос: все ли рецепции, порождаемые в центральной нервной системе при воздействии раздражителей извне и изнутри организма, передаются по системам анализаторов, и нет ли таких категорий рецепций, которые непосредственно не связаны с системами анализаторов и приурочены к другим образованиям спинного и головного мозга, имеющим иное происхождение и иное функциональное назначение?

Принципиальный интерес представляет при этом следующее положение: передается ли через посредство систем анализаторов и в каком объеме сигнализация о состояниях внутренней среды организма, а также та сигнализация, с которой связаны глобальные рефлекторные ответы на ноцицептивные раздражители? Подобного рода реакции имеют, как известно, отношение к протопатической чувствительности в отличие от тонко различающей эпикритической чувствительности. В какой мере допустимо проводить аналогию между анализаторами внутренней среды организма и обращенными во внешний мир системами анализаторов с их высоко специализированными рецепторными и эффекторными концами в виде соответствующих органов чувств и скелетной мускулатуры? Постановка данного вопроса тем более своевременна, что с понятием о системах анализаторов связывается способность осуществлять прежде всего тонкую дискриминацию раздражителей, что и является функциональной основой для образования дифференцированных ответов как на отдельные раздражители, так и на сложные их комплексы. Какие имеются у нас новые морфологические факты, способствующие выяснению поставленных выше вопросов?

Согласно нашей концепции, под анализаторами, имея здесь в виду наиболее высоко и сложно организованные их разделы — системы анализаторов, совершенно конкретно могут быть понимаемы только те группы нейронов с их переключательными устройствами и связями, которые сформировались в эволюции как дополнительная надстройка над собственно координационным механизмом. Последний, как уже было сказано, может быть представлен как совокупность расположенных по оси центральной нервной системы сегментарных рефлекторных дуг, образованных соответствующими афферентами, специальными переключательными — промежуточными сетчатыми нейронами и эфферентными нейронами, иннервирующими эффекторы. Координационный механизм имеет отношение к более элементарным анимальным рефлексам. К ним могут быть причислены пищевые, защитные рефлексы, компоненты статики и локомоции в виде шейных и вестибулярных рефлексов, рефлексов опоры и альтернирующих движений конечностей, затем рефлексы первичной

ориентировки частей тела в пространстве, адаптационные рефлексy. К этому же разделу центральной нервной системы приурочены и все вегетативные саморегуляции организма.

Основным физиологическим назначением систем анализаторов, в отличие от координационного механизма, является осуществление сложных

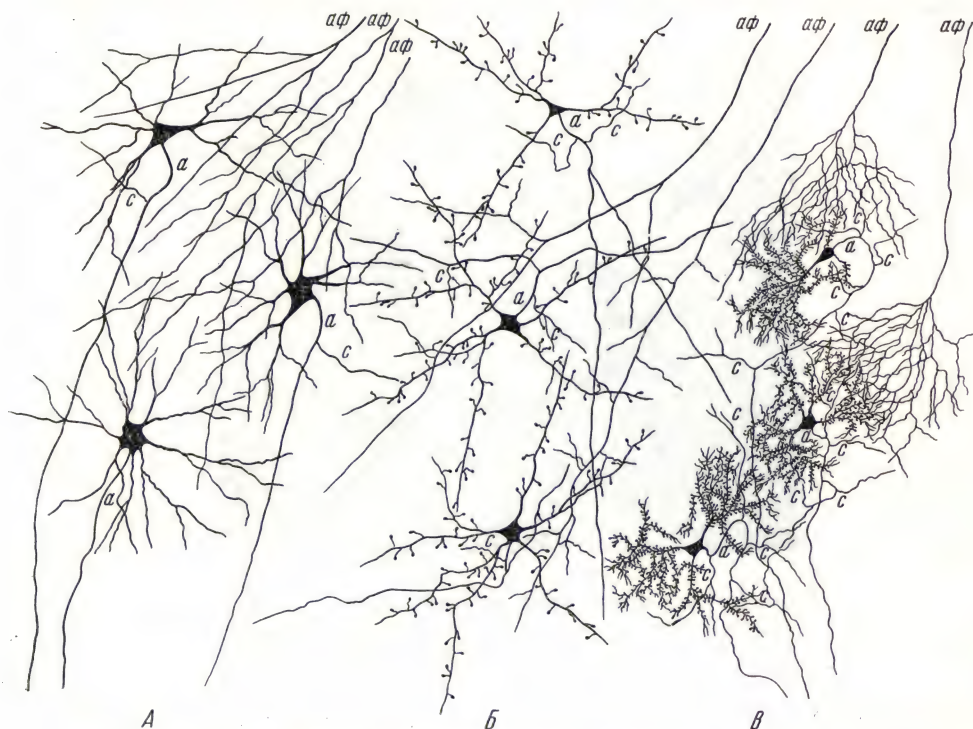


Рис. 4. Полусхематические зарисовки.

А — двигательные (эффektorные) нейроны; Б — редковетвистые ретикулярные нейроны; В — густоветвистые нейроны в узлах переключений анализаторов; аф — афферентные волокна; а — аксоны; с — коллатерали аксонов.

афферентных синтезов, на базе которых вырабатываются и программируются избирательные дифференцированные реакции на разнообразные комплексы раздражителей и отношения между ними.

Проведенными в нашей лаборатории исследованиями Г. П. Жуковой и Т. А. Леонтович были выяснены характерные особенности нейронного строения координационного механизма в отличие от собраний нейронов,

входящих в состав систем анализаторов (рис. 4). При этом был установлен интересный факт. Оказалось, что все образования, к которым приурочено представительство основных вегетативных функций организма, на всем протяжении центральной нервной системы состоят преимущественно или исключительно из типичных «неспецифических» сетчатых редковетвистых нейронов, тогда как системы анализаторов в основном образованы густоветвистыми «специфическими» нейронами (рис. 5). Ней-

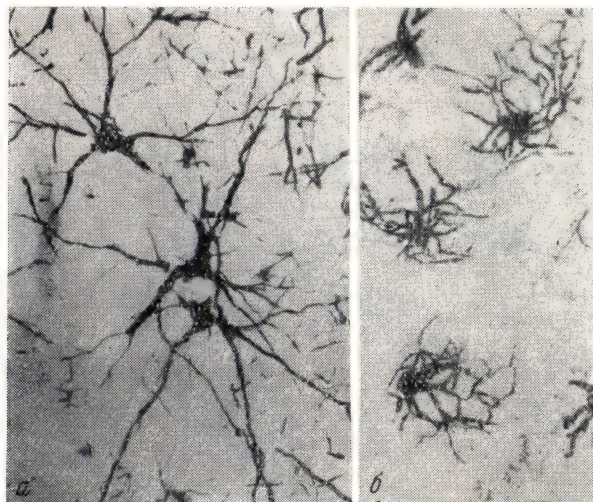


Рис. 5. Микрофотографии с препаратов по Гольджи.
а — редковетвистые ретикулярные «неспецифические» нейроны; б — густоветвистые «неспецифические» нейроны анализаторной формы (по Г. П. Жуковой).

ронная структура сетчатого характера была обнаружена в симпатических и парасимпатических ядрах спинного мозга и стволовой части головного (такое строение имеют, в частности, ядра блуждающего нерва), в центральном сером веществе полостей, в ядрах подбугровой (гипоталамической) области межзачаточного мозга (рис. 6) и в древнейших формациях конечного мозга, которые по классификации И. Н. Филимонова относятся к древней, или полубособленной, коре.

На основании этих морфологических данных можно сделать важный и в физиологическом отношении вывод о том, что в эволюции позвоночных центральное представительство вегетативной сферы организма, по крайней мере в значительной его части, еще как бы не выделилось из недр координационного механизма, который обслуживает также более элементар-



Рис. 6. Зарисовки, показывающие различия в нейронном строении «специфических» и «неспецифических» образований мозга.

А — кора головного мозга; Б — подкорковые узлы больших полушарий (стриатум); В — переключающие реле — ядра зрительного бугра; Г — ретикулярные ядра зрительного бугра; Д — гипоталамическая область (А — по Г. П. Жуковой, Б — Д — по Т. А. Леонтович).

ные анимальные функции. Такое заключение хорошо согласуется с разделяемым многими физиологами положением о том, что интерорецепции значительно слабее кортикализированы, чем рецепции зрительного, слухового, кожного и кинестетического анализаторов.

Сетчатая формация с ее многоступенчатыми переключениями и связями рассматривается в настоящее время как морфологическая основа



Рис. 7. Зарисовка нейронного строения одного из переключающих специфических ядер зрительного бугра. Среди основной массы густоветвистых нейронов анализаторной формы видны отдельные редковетвистые ретикулярные нейроны (по Т. А. Леонтович).

неспецифических возбуждающих и тормозящих влияний на кору и подкорковые образования в отличие от систем анализаторов, приспособленных для передачи и преобразования специфической сигнализации определенной модальности. В свете этой концепции представляет интерес более общий вопрос о взаимоотношениях «специфических» и «неспецифических» структурных компонентов в организации центральной нервной системы.

Проведенными исследованиями была выявлена тесная топографическая взаимосвязь между нейронами того и другого рода. Так, типичные сетчатые нейроны были обнаружены среди основной массы нейронов анализаторной формы в подкорковых переключательных инстанциях систем анализаторов — в специфических реле — ядрах зрительного бугра (Т. А. Леонтович, рис. 7), в наружном коленчатом теле (Е. Г. Школьник-Яррос), во внутреннем коленчатом теле (Н. С. Попова), в главном чувствительном ядре тройничного нерва, а также в определенных вестибулярных ядрах (Г. П. Жукова). По данным Г. П. Жуковой, в стволовых отделах мозга элементы сетчатой структуры являются составной частью различных, относимых к специфическим образованиям ядер, в которые они распространяются из расположенных по соседству ядер сетчатой формации. Характерно то, что количество таких нейронов значительно нарастает именно в тех стволовых образованиях, которые имеют отношение к проведению и переключению глобальной протопатической чувствительности (например, в ядре нисходящего корешка тройничного нерва). Как показала Т. А. Леонтович, на более высоких уровнях центральной нервной системы — в области межоточного мозга — топографическое разграничение собраний элементов того и другого рода выступает значительно более отчетливо.

Отмеченное выше взаимопроникновение «неспецифической» сетчатой и «специфической» анализаторной структур может служить морфологическим подтверждением установленных физиологических фактов, свидетельствующих о тесном переплетении в интегрированном рефлекторном акте специфических и неспецифических его компонентов. В этом плане уместно также сослаться на результаты экспериментальных морфофизиологических исследований О. С. Адрианова, установивших, что у собаки связи зрительного бугра с корой больших полушарий (и специально с полями прекоронарной, посткоронарной и лобной областей) строятся таким образом, что к одному и тому же корковому полю конвергируют афференты от различных по нейронной структуре таламических ядер, одни из которых относятся к «специфическим», а другие — к «неспецифическим» образованиям межоточного мозга.

Изложенные в настоящем сообщении морфологические факты могут представить интерес для общей проблемы функциональной локализации в центральной нервной системе. Они позволяют по-новому осветить некоторые существенные аспекты организации мозговых механизмов, посредством которых реализуются раздельность и единство анимальных и вегетативных функций, достигается тонкая дискриминация раздражителей наряду с глобальными реакциями и строятся низшие и высшие уровни интеграции рефлекторных актов разной степени сложности, опирающиеся на взаимодействие различно специализированных комплексов нейронов.

О НЕКОТОРЫХ СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМАХ МЕЖКОРКОВЫХ И ПОДКОРКОВО- КОРКОВЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

О. С. АДРИАНОВ

*Институт мозга
АМН СССР (Москва)*



Обнаруженная в последнее время в ряде исследований сложная многоуровневая организация возбуждений в процессе как условнорефлекторной, так и безусловнорефлекторной деятельности организма привела к мысли о возможности различной перестройки складывающихся межцентральных отношений в процессе становления и упрочения временной связи. С другой стороны, все большее число исследователей приходит к заключению о невозможности говорить об универсальном механизме замыкания, реализующемся через строго фиксированные аппараты коры и подкорковых образований.

Занимаясь в течение ряда лет изучением локализации замыкательного аппарата разнообразных условных рефлексов на раздражители различной модальности у животных различных отрядов, мы совместно

с сотрудниками нашей лаборатории (20, 27, 28, 30) получили новые доказательства того положения, что пути и механизмы замыкания могут быть индивидуальными в зависимости от разнообразных факторов (сложность аналитико-синтетической деятельности, структурно-функциональные особенности анализатора условного раздражителя, особенности ответной деятельности организма, уровень организации животного и т. д.).

Остановимся на анализе экспериментальных данных (полученных нами и сотрудниками нашей лаборатории на протяжении ряда последних лет) относительно особенностей замыкательной функции условных рефлексов в зависимости от названных выше факторов. Настоящее сообщение касается двух основных вопросов: особенностей формирования условного рефлекса в зависимости от структурных предпосылок анализатора сигнального раздражителя и от характера лежащей в основе условного рефлекса безусловной (или условно-безусловной) реакции. Анализ каждого из этих вопросов дается на материале изучения рефлексов у собак и у низших обезьян.

Об особенностях формирования условных рефлексов в зависимости от структурных предпосылок анализатора сигнального раздражителя. В поведении животных участие разных анализаторов далеко не равнозначно. Хорошо известно, что в жизни хищных животных (собак) большое значение имеют слуховой и обонятельный анализаторы, в жизни приматов — зрительный и т. д. Различия в образе жизни и поведении отразились на особенностях функции и конструкции разных анализаторов.

В большинстве работ, выполненных методом условных рефлексов, сообщается о более высокой функциональной силе элементов слухового анализатора собаки по сравнению со зрительным. Так, условные рефлексы на звук, как правило, вырабатываются более быстро и достигают большей величины, чем рефлексы на свет. Заметное преобладание слухового анализатора в опытах с условными рефлексам, проведенных в нашей лаборатории, сохраняется при нарочитом изменении интенсивности звуковых и зрительных раздражителей, что не дает основания объяснять указанные различия силовыми величинами раздражителей. Эти данные, полученные в свое время нами совместно с Т. А. Меринг (6, 7), а в последующем с Н. С. Поповой (8), не дают оснований согласиться с предположением о том, что в различии эффектов, вызываемых зрительными и слуховыми раздражителями, ведущее значение имеет «закон силы». Этот закон имеет важное значение при работе с раздражителями одной и той же модальности, но при оценке деятельности различных анализаторов возможности этого закона достаточно ограничены.

Искусственный характер раздражителей, обычно применяемых в лабораторных условиях, не позволяет придать экологическому фактору существенного значения, столь необходимого при оценке поведения животных в естественных условиях.

В свое время, исходя из своих морфологических исследований по цитоархитектонике коры и подкорковых образований, мы пришли к предположению о том, что особенности динамики возбуждения и торможения могут определяться структурой анализаторов (6). В исследованиях Н. С. Поповой (30, 31) был получен большой экспериментальный материал, развивающий это положение с позиций структурных особенностей, в частности нейронного строения и связей различных отделов зрительного и слухового анализаторов. Этим работам в значительной мере содействовало успешное развитие исследований по структуре нейронов (29, 33, 36), в которых постепенно раскрывались детали композиции нейронов в различных афферентных системах, а также по физиологии нейронов и их комплексов.

Попытаемся сопоставить полученный физиологический материал с общим планом строения как корковых, так и подкорковых отделов анализаторов, исходя прежде всего из данных о тех чертах структурной организации анализаторов, которые наиболее подверглись изменениям в процессе эволюции (степень развития разных отделов анализаторов, их цитоархитектоника, нейронное строение, связи и т. д.).

При анализе общего плана строения анализаторов видно, что некоторые черты конструкции анализаторов отчетливо сохраняются в ряду млекопитающих, тогда как другие особенности структуры в процессе эволюции довольно изменчивы. Так, у всех высших позвоночных (собак, кошек, обезьян) корковая пластинка построена по единому плану и каждый из анализаторов образован в коре основной или центральной территории и соседними с ней структурами, имеющими в основном шестислойный тип строения. Однако структурная дифференцировка и размеры анализаторных корковых звеньев очень вариабельны. Наши совместно с Т. А. Меринг исследования цитоархитектоники коры показали, что если в отношении центральных полей зрительного анализатора (поле O_1) собаки можно провести относительно отчетливую гомологию с соответствующими центральными полями приматов, то в отношении корковой слуховой зоны и ее центрального поля (T_3) собаки этого сделать не удастся (7).

Очевидно, это является одним из структурных критериев более выраженной кортикализации у хищных зрительного анализатора по сравнению со слуховым, на что указывают также физиологические исследования (9, 44).

С другой стороны, по данным В. П. Зворыкина (18, 19), подкорковые (внутреннее коленчатое тело) и особенно стволовые (заднее двухолмие, ядро латеральной петли, слуховой бугорок) звенья слухового анализатора достигают у хищных таких размеров, как ни у одного из приматов, и значительно превалируют над корковыми зрительными образованиями тех же хищных (наружное коленчатое тело, переднее двухолмие).

В физиологических исследованиях отчетливо выступает тот факт, что у собак период стабилизации латентных периодов условных двигательных-пищевых рефлексов (побежки) является более коротким для звуковых раздражителей, чем для световых. Влияние условных зрительных раздражителей (положительных и тормозных) друг на друга значительно больше и продолжительнее, чем взаимовлияние условных звуковых раздражителей. Особенно отчетливо это различие проявляется при сближении интервалов между раздражителями на разных этапах упрочения на них рефлексов. Упрочение звуковой дифференцировки у всех собак наступало обычно быстрее, чем упрочение световой дифференцировки.

Переделка сигнального значения звуковых раздражителей была осуществима у всех собак, тогда как переделка сигнального значения световых раздражителей для всех этих собак явилась неосуществимой задачей.

Анализируя эти данные в плане структурной организации анализаторов, можно допустить, что преобладание стволовых звеньев слухового анализатора, а также наличие обширных связей их с эфферентными образованиями создает благоприятные условия для перехода нервного возбуждения с этих звеньев анализатора на мотоневроны ствола мозга. Очень интересны в этом отношении данные Р. Asher и Р. Buser (39), показавших в остром опыте на кошках, что латентный период рефлекторного ответа пирамидного пути на звуковые толчки составляет 20 мсек, а на освещение глаза—36 мсек. С другой стороны, тесная связь стволовых отделов слуховой системы с нейронами ретикулярной формации может являться одной из важных структурных предпосылок для широкого и постоянно обнаруживаемого влияния звуковых условных раздражителей на условные рефлексы с других анализаторов (в частности для иррадиации нервных процессов со звукового анализатора на зрительный).

При анализе фактов меньшей подвижности нервных процессов, в частности более длительного сохранения нервного процесса того же знака в последствии от раздражителя в зрительном анализаторе по сравнению со слуховым, надо иметь в виду прежде всего особенности корковой структуры сопоставляемых анализаторов. В центральном поле зрительного анализатора (O_1), по данным Е. Г. Школьник-Яррос (36), в отличие от основного поля слухового анализатора (T_3) имеется большое число звездчатых элементов, образующих развитый слой IV, и значительно больше, чем в поле T_3 , звездчатых клеток с аксонами, разветвления которых густо сконцентрированы возле тела клетки (рис. 1). Исходя из довольно широко распространенных представлений о звездчатых нейронах коры как важных рецепторных и переключательных элементах корковых отделов анализаторов (13, 29, 33), можно полагать, что в коре зрительного анализатора могут возникать условия для более длительной цирку-

ляции возбуждения в пределах относительно замкнутого круга из звездчатых элементов, а также малых и средних пирамид.

Этому же обстоятельству может способствовать наличие в большом количестве в поле O_1 пирамидных клеток с дугообразным аксоном. В этом

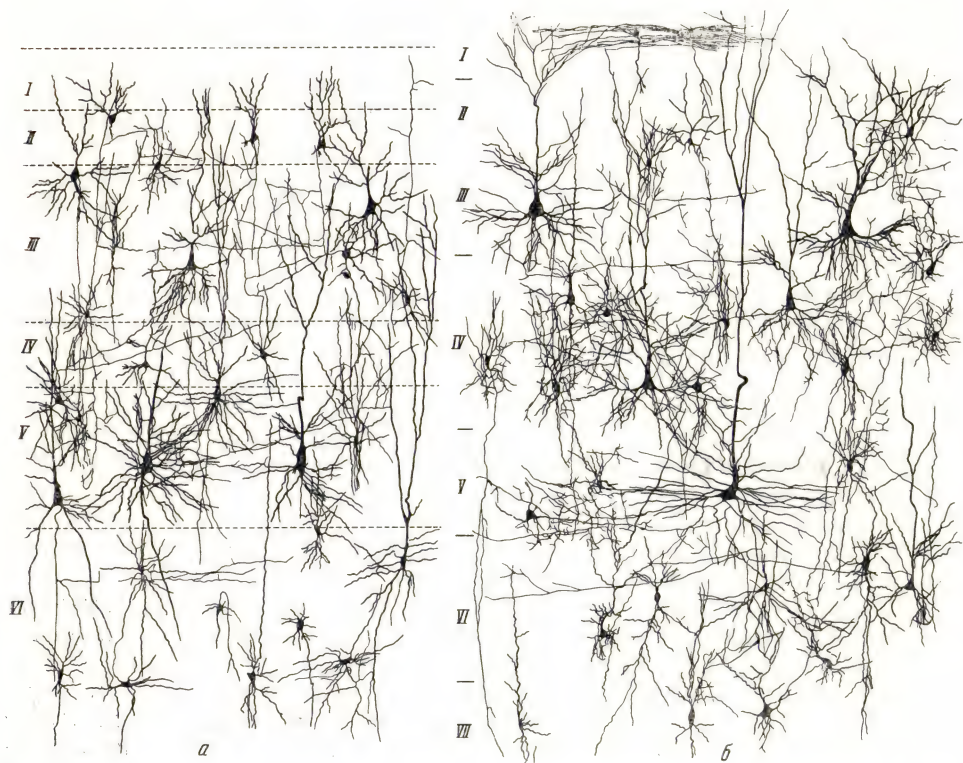


Рис. 1. Схема нейронного строения центрального слухового поля T_3 (а) (по Н. С. Поповой) и центрального зрительного поля O_1 (б) (по Е. Г. Школьник-Яррос) коры большого мозга собаки. Хромосеребряная импрегнация.

отношении важно сослаться на данные В. Г. Скребицкого (34), исследовавшего характер разрядов последствия на слуховые и зрительные стимулы.

Автор показал, что особенностью ответов на свет является то, что они чаще сопровождаются разрядом последствия в форме медленных или быстрых колебаний, чем ответы на звуковые щелчки.

Данные о различной кортикализации у собак слуховой и зрительной функции хорошо согласуются с работами, в которых проводилось хирургическое выключение различных отделов слухового и зрительного анализаторов. Т. А. Меринг (27), изучая на протяжении последних лет роль различных звеньев слуховой системы в замыкании двигательных пищевых рефлексов у собак, пришла к выводу, что ни кольцевое разобщение, ни удаление в широких пределах коркового конца слухового анализатора, ни разрушение внутреннего коленчатого тела — основного реле, переключающего на кору слуховые импульсы, не вызывает существенных нарушений условнорефлекторной деятельности на одиночные и последовательные комплексные звуковые раздражители и лишь незначительно сказываются на процессе дифференцирования звуковых раздражителей. В то же время удаление столь хорошо развитых у собаки стволовых отделов слухового анализатора — заднего двуххолмия — приводит к значительному и весьма длительному нарушению условнорефлекторной деятельности.

Многочисленными работами показано весьма существенное значение коркового отдела зрительного анализатора, а в отдельных работах — и его ближайшей подкорки — наружного коленчатого тела (35) в анализе и синтезе зрительных раздражений, особенно в предметном зрении. Известно, что стволу зрительного анализатора — переднему двуххолмию — принадлежит подчиненная роль в обеспечении зрительной реакции. Особая организация зрительного анализатора, связанная со специализацией его функций, заключается, между прочим, в экранном типе строения на всем уровне анализатора. Может быть, это связано отчасти с тем, что зрительная информация на один размер сложнее, чем слуховая (8, 16).

Предположения о возможном объяснении особенностей динамики нервных процессов в звуковом и зрительном анализаторах собаки применительно к указанному своеобразию конструкции этих анализаторов получили подтверждение в проведенном Н. С. Поповой исследовании на низших обезьянах (макаках и зеленой мартышке).

Слуховой анализатор у приматов отчетливо кортикализован, как это следует, в частности, из данных цитоархитектоники (15) и нейронного строения. Нейроны поля 41 коры мозга обезьяны обладают меньшим телом и более развитыми отростками. В поле 41 обезьяны имеется довольно много звездчатых клеток с густоветвящимся аксоном вокруг тела клетки, тогда как у собаки звездчатые нейроны в центральном слуховом поле имеют в основном широковетвящиеся аксоны (рис. 2). В слуховой коре обезьян пирамидных клеток с дугообразным аксоном значительно больше, чем у собак. В то же время у приматов наблюдается относительная редукция нижних звеньев слуховой системы и большее развитие подкорковых отделов зрительного анализатора.

Изучение динамики нервных процессов в слуховом и зрительном анализаторах у низших обезьян позволило провести определенные морфофизиологические корреляции. Так, характер нейронной организации центрального слухового поля коры наряду с меньшим развитием слуховых

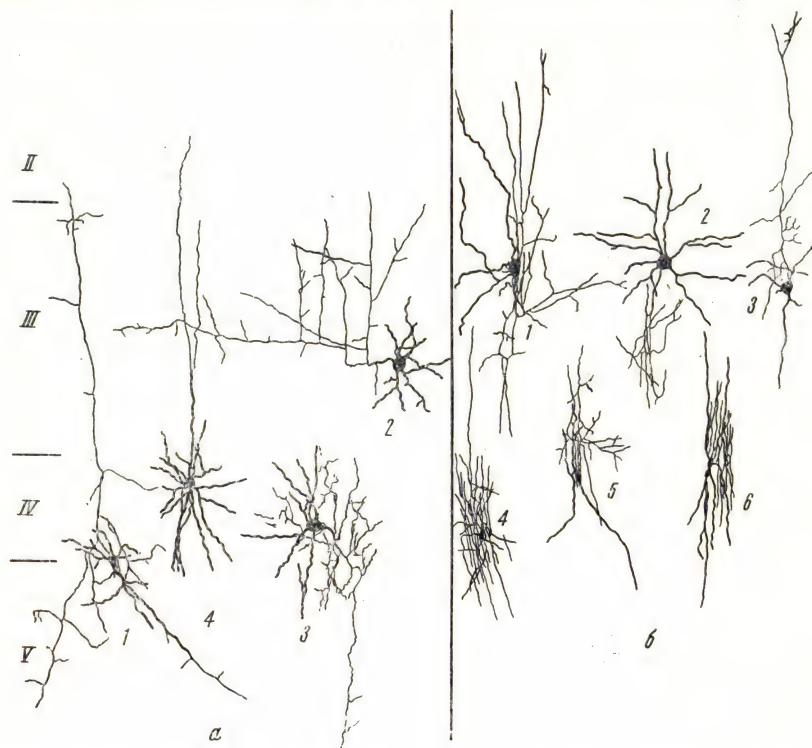


Рис. 2. Схема звездчатых клеток из поля T_3 коры мозга собаки (а) и поля 41 обезьяны (б). Хромосеребряная импрегнация.

стволовых образований, по-видимому, может быть сопоставлен с установленным в работе длительным их последствием в слуховом анализаторе у обезьян по сравнению с собаками. С другой стороны, большее развитие подкорковых зрительных образований у низших обезьян и увеличение в зрительной коре (поле 17) числа звездчатых клеток с аксонами, уходящими в белое вещество, наводит на мысль о более широкой иррадиации нервных процессов и менее длительном сохранении процесса того

же знака в последствии от раздражителей по сравнению со зрительным анализатором собаки.

С большим развитием подкорковых образований зрительного анализатора у обезьян возможно сопоставить также факт более быстрой стандартизации латентного периода условных рефлексов на световые раздражители по сравнению с собаками. Как и у собак, в зрительном поле 17 коры мозга обезьян больше звездчатых клеток в целом, чем в слуховом поле 41 (рис. 3).

Это согласуется с тем фактом, что у обоих видов животных наблюдается более длительное сохранение процессов в последствии от условных зрительных раздражителей по сравнению со звуковыми. Тем не менее большая степень кортикализации и обособления коры слухового анализатора, а также менее выраженные различия в характере структурной организации центральных полей зрительного и слухового анализаторов позволяют выявить более отчетливое сходство в динамике возбуждения и тормозного процессов в указанных анализаторных системах у обезьян по сравнению с собаками.

Об особенностях условнорефлекторной деятельности в зависимости от характера лежащей в ее основе безусловной или условно-безусловной реакции. Как показывают современные нейрофизиологические исследования, одним из немаловажных механизмов замыкания условного рефлекса является механизм суммации импульсов от условных и безусловных раздражителей в самих структурах безусловнорефлекторного «центра» на уровне как корковых, так и подкорковых его отделов. Наши данные позволяют заключить, что фактор суммации раздражений при локальных формах условнорефлекторной деятельности должен играть более существенную роль в силу большего территориального ограничения структур безусловнорефлекторного «центра» и их более выраженной кортикализации, чем при общедвигательных условных реакциях. Этот вывод получил отчетливое подтверждение в опытах как с удалением корковых территорий, так и при глубоких трансверсальных и вертикальных (подкорково-корковых) перерезках.

В свое время нашими исследованиями и работами других авторов было показано, что удаление коры двигательной и частично соматосенсорной областей не ведет к уничтожению общедвигательных условных рефлексов, но сопровождается более отчетливыми изменениями локальных форм двигательной условнорефлекторной деятельности (как пищевых, так и оборонительных).

Очень существенным моментом явилось получение сотрудником нашей лаборатории В. Н. Коваленко (21) аналогичного факта резкого уменьшения секреторных условных рефлексов на различные раздражители после удаления сравнительно ограниченных отделов коры орбитальной и передней силвиевой извилин. При этом безусловнорефлекторное



Рис. 3. Схема нейронного строения центрального зрительного поля 17 (а) (по Е. Г. Школьник-Яросс) и центрального слухового поля 41 (б) (по Н. С. Поповой) коры большого мозга макаки. Хромосеребряная импрегнация.

отделение на длительное время лишалось условнорефлекторной обусловленности: максимум безусловной секреции после операции смещался с первых 20—30 секунд еды на последующие 20—30 секунд. У оперированных собак также происходило длительное нарушение координации жевательных движений и затруднение акта еды.

Эти факты и данные электрофизиологических исследований указывают на ведущее значение данной области коры в регуляции сложного комплекса пищевых реакций (как секреторного, так и ряда двигательных компонентов этой реакции).

Полученные в нашей лаборатории данные на собаках и обезьянах, подвергнутых операции неопаллиотомии — глубокого и полного (в пределах больших полушарий) разобщения корковых концов анализаторов между собой, — также говорят о неоднозначном влиянии этой операции на различные формы условнорефлекторной деятельности. Так, если операция разобщения (рис. 4а и 4б) приводила к незначительному нарушению общедвигательных условных реакций у собак главным образом за счет непродолжительного растормаживания дифференцировок и уменьшения подвижности нервных процессов, то двигательные

оборонительные условные рефлексы снижались или нарушались более значительно и в течение более продолжительного времени, особенно после операции в полушарии, противоположном раздражаемой конечности (3, 4, 5). Секреторный и локальный двигательный (подъем лапы) компоненты условной пищевой реакции также отчетливо уменьшались у аналогичным образом оперированных собак в зависимости от стороны повреждения: уменьшение условной секреции и перераспределение безусловного слюноотделения наступали в железе, одноименной с оперированным полушарием, тогда как снижение двигательной реакции (активного подъема лапы), наоборот, происходило после операции в контралатеральном полушарии. Особенно отчетливое падение оборонительных и так называемых секретор-

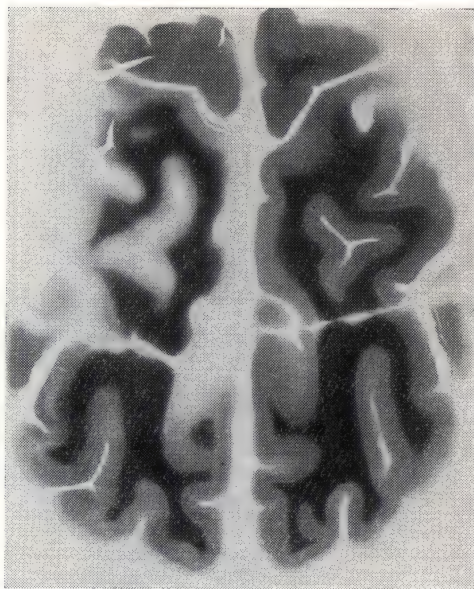


Рис. 4а. Полная неопаллиотомия в пределах больших полушарий головного мозга собаки. Окраска по Шпильмейеру.

но-двигательных рефлексов на положительные раздражители имелось в случае обширных повреждений коры и подкорково-корковых связей, в частности между вентральным комплексом зрительного бугра и сенсомоторной корой. В то же время близкие по характеру повреждения структуры и проекционных связей в условиях двигательной-пищевой методики, наоборот,

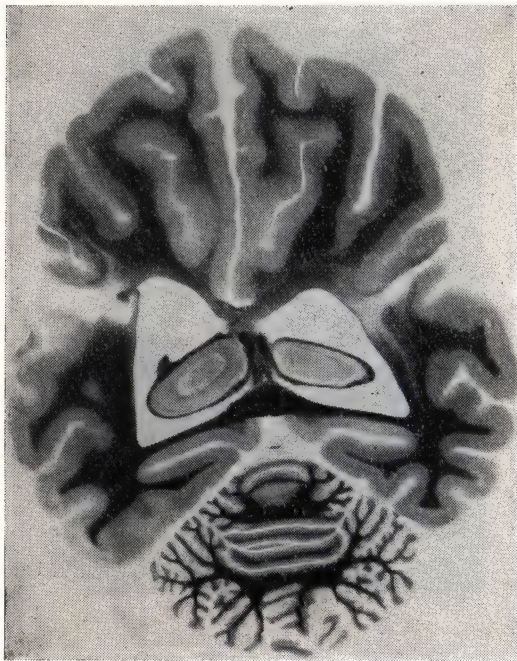


Рис. 46. Полная неопалиотомия в пределах больших полушарий головного мозга собаки. Окраска по Шпильмейеру.

преимущественно отражались на процессах внутреннего торможения. Интересно в качестве иллюстрации этого положения остановиться на данных, полученных на собаке, у которой при перерезке центрального слухового пути было возможно дифференцирование звуковых раздражителей при невозможности получить дифференцировку тех же раздражителей по методике свободного передвижения.

Зависимость различных форм условнорефлекторной деятельности от лежащей в их основе организации безусловного рефлекса или комплекса условно-безусловной реакции отчетливо выявилась и в опытах сотрудницы нашей лаборатории Е. С. Неклюдовой (28) на обезьянах. Так, если операция разобщения корковых зон анализаторов у обезьян (рис. 5), так же как и у собак, не изменяла общедвигательной реакции (побежка к кормушке) на пи-

щевой сигнальный раздражитель, то такая же операция у тех же обезьян вызывала исчезновение локального пищевого условного движения, выполняемого до операции конечностью, противоположной оперированному полушарию (нажим на педаль или хватание рычага). Восстановление рефлекса не наступало в течение 3—8 недель. Что это явление не могло быть объяснено преимущественно нарушениями кинестетической чувствительности или поражениями пирамидного пути, доказано как клиническими наблюдениями, так и посмертным сериальным морфологическим контролем.

Таким образом, у обезьян для проявления локального двигательного рефлекса как одной из форм так называемой произвольной (суммарной) деятельности коры более необходимо взаимодействие структур коркового уровня (по типу кора — кора), чем для общедвигательного рефлекса движения к кормушке.

Нарушение локальных форм двигательных условных рефлексов и особенно механизмов межанализаторного взаимодействия у неопаллиотомированных обезьян было выражено более отчетливо, чем у собак. Особенно четко выявлялись у обезьян нарушения зрительно-двигательной координации: более продолжительно при работе с манипуляторами — рычагом и педалью (мимопадание); скорее проходили нарушения движения во время лазания по лестнице и расстройства прицельных прыжков.

В то же время у оперированных собак нельзя было обнаружить нарушений зрительно-двигательной координации. Они имели место лишь при удалении моторной коры в связи с резкими расстройствами двигательных функций и мышечного тонуса (1).

Весьма любопытно также то обстоятельство, что разобщение передних половин полушарий от задних приводило к определенным нарушениям поведения обезьян в течение длительного времени (до 2 месяцев и более). Так, у оперированных с двух сторон животных отмечалось изменение взаимоотношений в стаде (потеря способности быть вожаком), значительное падение эмоционального тонуса: снижение исследовательской деятельности, интереса к непищевым предметам, уменьшение игровых рефлексов.

Важно отметить, что у собак аналогичная операция разобщения анализаторов не вызывала изменений поведения и эмоциональных реакций.

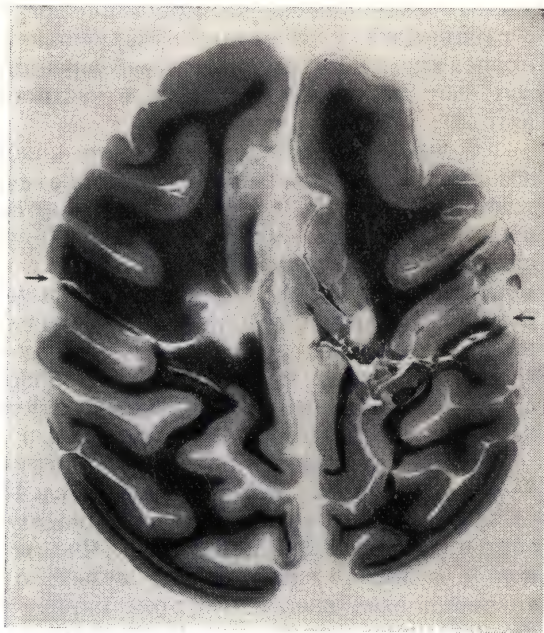


Рис. 5. Полная неопаллиотомия в пределах больших полушарий головного мозга обезьяны. Окраска по Шпильмейеру.

Каковы же структурные предпосылки усложнения центральных механизмов взаимодействия анализаторных приборов? Это прежде всего прогрессивная специализация и усложнение подкорково-корковых отношений в целом и в частности таламуса и таламоторковых отношений. Усложнение и дифференциация основных переключательных и так называемых неспецифических таламических ядер у приматов по сравнению с субприматами отчетливо обнаруживается в филогенезе. Наряду с этим происходит прогрессивная дифференцировка проекционных корковых зон (как можно было видеть, в частности, на примере слухового анализатора).

С другой стороны, в эволюции значительного развития достигают ассоциативные ядра таламуса, ассоциативные зоны коры. Общее усложнение клеточной структуры неокортекса сопровождается значительным развитием ассоциативных (внутрикорковых и межкорковых) систем связей большого мозга. Так, у собак и кошек, как показывают морфологические исследования, развиты в основном лишь относительно короткие системы ассоциативных межкорковых связей, которые могут иметь отношение, по-видимому, к обеспечению общетонических динамических влияний одних корковых областей на другие (45, 40 и др.). У приматов, особенно у человека, получают свое развитие не только короткие, но и длинные ассоциативные системы связей (14, 24, 49, 17).

Е. С. Неклюдова с помощью сотрудников проф. С. М. Блинкова — Ф. А. Бразовской и М. В. Пуцилло в Институте нейрохирургии АМН СССР отчетливо проследила ассоциативные системы связей у низших обезьян методом расщипывания. Факты развития ассоциационных волокон у приматов заставляют думать о возрастании и функционального значения этих связей. Об этом наряду с приведенными выше материалами говорят данные по изменению условнорефлекторной деятельности у обезьян после транскортикальных перерезок или обрезок коры и белого вещества полушарий (51, 25), а также некоторые клинические наблюдения на людях (11).

Как известно, вопрос о путях распространения возбуждения из одной точки коры в другую занимает важное место в современных нейрофизиологических исследованиях. Многие авторы (50, 32, 47, 22, 23) считают возможным говорить о распространении процесса возбуждения по корково-корковым (особенно по межкорковым) системам. Другие (48, 37) признают преимущественно вертикальную организацию распространения по коре процесса возбуждения. Третьи полагают, что распространение этого процесса может происходить двойным путем: V. Amassian (38) — для соматетической области, F. Bremer с соавторами (41) — для слуховой области, P. Buser и P. Borenstein (43) — для соматетической, зрительной и слуховой, H. Gastaat и J. Hunter (46) — для зрительной области и т. д. Противоречивость получаемых результатов зачастую объясняется раз-

личиями методических приемов и показателей электрической активности. Мыслимы различные пути распространения процесса по коре мозга. На это указывают работы Э. А. Асратяна (12), П. К. Анохина (10) и сотрудников М. М. Хананашвили (35), энцефалоскопические исследования М. Н. Ливанова (26). В проблеме функционального анализа роли ассоциативных связей предстоит еще многое выяснить как по пути экспериментальной нейроморфологии, так и в нейрофизиологических исследованиях.

Оригинальными исследованиями R. Sperry (51) с сотрудниками на обезьянах и кошках с так называемым расщепленным головным мозгом (препараты split brain) показано, что волокна мозолистого тела способны к передаче модальностной информации. Эти и другие факты позволяют считать, что механизм памяти определяется корковыми процессами, возможно, синаптического облегчения (42). Распространяется ли принцип передачи определенным образом закодированной модальности информации также на ассоциативные (внутри- и межкорковые) системы связей или тут имеет место определенное перекодирование сигналов, сопровождающееся процессами общего облегчения, на этот вопрос могут дать ответ только будущие исследования.

Во всяком случае наш материал по изучению динамики нервных процессов применительно к конструкции анализаторов, а также относительно зависимости условнорефлекторной деятельности от характера лежащей в ее основе безусловной реакции у хищных и приматов позволяет заключить, что усложнение ассоциативных систем связей, проекционных и ассоциативных корковых зон, идущее параллельно с дифференциацией ближайших к коре образований (стриатума, таламуса, таламокортикальных и других связей), связано с организацией более специализированных форм как внутрианализаторных отношений, так и межанализаторного взаимодействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адрианов О. С. Журнал высшей нервной деятельности, 1953, III, 3, 428.
2. Адрианов О. С. Журнал высшей нервной деятельности, 1960, X, 3, 377.
3. Адрианов О. С. Журнал высшей нервной деятельности, 1960, X, 6, 851.
4. Адрианов О. С. Журнал высшей нервной деятельности, 1961, XI, 6, 1019.
5. Адрианов О. С. Журнал высшей нервной деятельности, 1962, XII, 5, 835.
6. Адрианов О. С., Меринг Т. А. VIII Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков, фармакологов. Тезисы докладов, 9, М., 1955.
7. Адрианов О. С. Меринг Т. А. Журнал высшей нервной деятельности, 1959, IX, 3, 471.
8. Адрианов О. С., Попова Н. С. Гагские беседы. Тбилиси, 1963, т. IV, стр. 13.
9. Анохин П. К. В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности. М., 1949.

10. Анохин П. К. Электроэнцефалографический анализ условного рефлекса. М., 1958.
11. Арутюнова А. С., Блинков С. М. Журнал высшей нервной деятельности, 1954, IV, 5, 651.
12. Асратян Э. А. Природа, 1937, 12, 74.
13. Бериташвили И. С. Нервные механизмы поведения высших позвоночных животных. М., 1961.
14. Бехтерев В. М. Проводящие пути спинного и головного мозга, т. II, СПб., 1898.
15. Блинков С. М. Особенности строения большого мозга человека. М., 1955.
16. Буреш Я. Гагские беседы. Тбилиси, 1963, т. IV, стр. 31—32.
17. Дзугаева С. Б. Первая Белорусская конференция анатомов, гистологов, эмбриологов. Тезисы докладов. 81, Минск, 1957.
18. Зворыкин В. П. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1952, 29, 10.
19. Зворыкин В. А. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1961, 41, 28.
20. Коваленко В. Н. Журнал высшей нервной деятельности, 1962, 12, 1, 135.
21. Коваленко В. Н. Журнал высшей нервной деятельности, 1962, 12, 3, 508.
22. Коган А. Б. XVIII совещание по проблемам высшей нервной деятельности. Тезисы и рефераты докладов. Л., 1958, 1, стр. 58.
23. Коган А. Б. XIX совещание по проблеме высшей нервной деятельности. Тезисы и рефераты докладов. Л., 1960, 1, стр. 168.
24. Кононова Е. П. Анатомия и физиология затылочных долей. М., 1926.
25. Лагутина Н. И., Норкина Л. Н. XX совещание по проблемам высшей нервной деятельности. Тезисы и рефераты докладов. М.—Л., 1963, стр. 151.
26. Ливанов М. Н. В кн.: Электроэнцефалографическое исследование высшей нервной деятельности. М., 1962, стр. 174.
27. Меринг Т. А. Роль различных звеньев слухового анализатора в замыкании двигательных пищевых условных рефлексов. Автореф. дисс. докт. М., 1963.
28. Неклюдова Е. С. Материалы конференции по биологии и патологии обезьян. Тезисы докладов. Сухуми, 1961, стр. 57.
29. Поляков Г. И. Советская антропология, 1958, 2, 4, 69.
30. Попова Н. С. Журнал высшей нервной деятельности, 1961, XI, 4, 690.
31. Попова Н. С. Журнал высшей нервной деятельности, 1962, XII, 5, 827.
32. Ройтбак А. И. Биоэлектрические явления в коре больших полушарий. Тбилиси, 1955.
33. Саркисов С. А. Некоторые особенности строения нейрональных связей коры большого мозга. М., 1948.
34. Скребицкий В. Г. Динамика изменений вызванных потенциалов и циклов возбудимости коры и подкорковых образований большого мозга. Дисс. канд. 1963.
35. Хананашвили М. М. Экспериментальное исследование центральных механизмов зрительной функции. Л., 1962.
36. Школьник-Яррос Е. Г. Журнал высшей нервной деятельности, 1954, 4, 289.
37. Albe-Fessard D. et Rougel A. J. *Physiol. (Paris)*, 1956, 48, 3, 370.
38. Amassian V. J. *Neurophysiol.*, 1954, 17, 39.
39. Asher P. et Buser P. J. *Physiol. (Paris)*, 1958, 50, 129.
40. Bremer F. In: *Brain Mechanisms and consciousness*. Oxford, 1954, p. 137.
41. Bremer F., Bonnet V. et Terzuolo C. *Arch. intern. Physiol.*, 1954, 62, 3, 390.
42. Burns B. *The mammalian cerebral cortex*. London, 1958.
43. Buser P., Borenstein P. *Comp. Soc. biol.*, 1955, 149, 13—14, 1342.

44. Dusser de Barenne J. G. a. Fulton J. F. Функциональная локализация в коре мозга. Биомедгиз, 1937.
45. Dusser de Barenne J. G. and Marshall C. Science, 1931, 73, 213.
46. Gastaut H. a. Hunter J. Electroencephalography and clinical Neurophysiol., 1950, 2, 263.
47. Hunter J. a. Ingvar D. Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 1955, 7, 1, 39.
48. Mickley W. a. Ades H. J. Neurophysiol., 1953, 16, 608.
49. Pfuhl W. Jahrb. Morphol. und mikroskop. Anat. 1955, Abt. 1, 94, 1—2, 111.
50. Rosenblueth A. a. Cannon W. Amer. J. Physiol., 1942, 135, 690.
51. Sperry R. W. J. Neurophysiol., 1947, X, 4, 275; 1959, XXII, 1, 78.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМНЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ КОРЫ И ПОДКОРКОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В ПРОЦЕССЕ ВЫРАБОТКИ УСЛОВНЫХ РЕАКЦИЙ

А. И. ШУМИЛИНА

*Институт нормальной
и патологической физиологии
АМН СССР (Москва)*



ри изучении взаимодействия различных образований головного мозга в сложных процессах приспособительной деятельности организма широкое распространение получил метод сравнительной оценки электрических потенциалов. Наряду с суммарной электрической активностью в качестве показателя функционального состояния соответствующих структур стали использовать вызванные потенциалы в ответ на сенсорные раздражения той или иной модальности.

Как показали исследования, проведенные сотрудниками лаборатории П. К. Анохина (5, 6, 9, 10, 7), вызванный потенциал имеет двойственную нейрофизиологическую основу и по своему физиологическому составу является гетерохронным образованием. В процессе онтогенетического развития отдельные компоненты вызванного потенциала включаются

в определенной последовательности. Многочисленные эксперименты показали, что отрицательная фаза первичного ответа, более чем положительная, чувствительна к химическим и фармакологическим воздействиям и, следовательно, отличается от нее и по основному метаболическому процессу.

На основе этих данных возникло предположение, что внешне гомогенный вызванный потенциал формируется на основе разных (специфических и неспецифических) посылок восходящих подкорковых возбуждений (4). Детальные исследования различных отрицательных компонент вызвали предположение о множественном характере восходящих возбуждений. Приходя к синаптическим организациям коры в разные интервалы времени, эти возбуждения могут видоизменять архитектуру вызванного потенциала. С этой точки зрения конфигурации вызванных потенциалов и особенности их изменений представляют особый интерес для анализа корково-подкорковых соотношений.

Несколько ранее описанных выше исследований в лаборатории П. К. Анохина было обнаружено, что восходящие активирующие воздействия со стороны подкорковых образований на кору головного мозга имеют специфический характер в зависимости от биологического качества имеющейся в данный момент деятельности. Об этом свидетельствовали опыты В. Г. Агафонова (1), В. Гавличека (8) и А. И. Шумиловой (13, 14). Последние опыты были посвящены сравнительному анализу электрической активности коры и подкорковых образований во время выработки условных пищевых и оборонительных реакций. Авторы обнаружили избирательное устранение аминазином реакций напряжения связанных с условным сигналом болевого подкрепления. Аналогичные данные были получены К. В. Судаковым (11, 12) в опытах с электроэнцефалографическим анализом механизмов пищевой мотивации в условиях различного по длительности голодания.

Если сопоставить оба ряда представленных данных, то, естественно, возникает вопрос: имеются ли какие-либо характерные особенности изменений в архитектуре вызванных потенциалов в условиях различных по биологическому значению восходящих информаций? Для выяснения этого вопроса нами были проведены специальные исследования.

Опыты выполнялись на кроликах с хронически вживленными электродами в различные области коры: в сенсомоторной, затылочной и височной зонах зрительной области. Кроме того, электроды были вживлены и в некоторые подкорковые образования: в гиппокамп, гипоталамус, в области интралиминарных ядер таламуса и ретикулярную формацию ствола. Индифферентный электрод располагался над лобной пазухой. Следовательно, локализация электродов у одного и того же кролика была всегда постоянной и возможные изменения электрических потенциалов происходили в одних и тех же пунктах отведения.

В качестве моделей биологически различных деятельностей были использованы условные пищевые и условные оборонительные реакции. Условным раздражителем служили вспышки света 1 в секунду от импульсной лампы, которая находилась на расстоянии 30 см от головы кролика. После 10 вспышек света применялось подкрепление в виде электрического болевого раздражения задней лапы в опытах с условными оборонительными реакциями и подача моркови или капусты при выработке условных пищевых реакций. Таким образом, вспышки света в одной серии опытов являлись сигналами болевых реакций и вызывали оборонительное состояние, в других опытах такие же вспышки света служили сигналами пищевых реакций и вызывали условную пищевую реакцию.

Следовательно, один и тот же по своим физическим параметрам и сенсорной модальности раздражитель, являясь условным раздражителем, приносил в обоих случаях качественно различную информацию.

Регистрация электрических потенциалов производилась путем монополярного отведения на 15-канальном энцефалографе фирмы Альвар, где вместе с суммарной электрической активностью регистрировались вызванные потенциалы. Одновременно от двух пунктов головного мозга регистрировались вызванные потенциалы на катодно-двухлучевом индикаторе Диза, который позволял более точно анализировать особенности их изменений по латентному периоду продолжительности и амплитуде отдельных фаз.

Электрические феномены коррелировались с поведенческими реакциями, вегетативными компонентами (дыханием, электрокардиограммой) условных реакций и электромиограммой конечности животного.

Приступая к исследованиям, мы имели в виду, что любая условно-рефлекторная деятельность представляет собой широко разветвленную организацию нервных процессов, которые вместе обеспечивают выполнение соответствующей функции. В связи с этим перед нами прежде всего возникли следующие вопросы: 1) отражается ли процесс формирования условного рефлекса на распределении вызванных потенциалов по различным зонам коры и подкорковым образованиям; 2) в какой последовательности различные структуры будут включаться в эту системную сонастройку; 3) имеются ли какие-либо характерные особенности в составе вызванных потенциалов в зависимости от различного сигнального значения по биологическому качеству вспышек света.

В процессе исследований мы сопоставляли характер изменений вызванных потенциалов главным образом во время условнорефлекторной деятельности, а именно: а) в разных стадиях выработки условных пищевых и оборонительных реакций; б) во время угашения их; в) в процессе переделки условных пищевых реакций на оборонительные и оборонительных на пищевые.

Опыты показали, что у подавляющего большинства бодрствующих кроликов, впервые оказавшихся в экспериментальной обстановке, вызванные потенциалы отсутствуют во всех структурах, независимо от сроков вживления электродов. После многократного повторения серий световых вспышек вызванные потенциалы начинают появляться в зрительной зоне коры головного мозга и иногда уже в пределах первого опыта. У некоторых кроликов они появляются только начиная с 4-го или 5-го опыта. Вначале они состоят из медленного негативно-позитивного колебания, имеющего латентный период около 70—100 мсек и продолжительность 250—300 мсек, т. е. по своим параметрам эти вызванные потенциалы являются вторичным ответом. В некоторых случаях они представлены одним медленным негативным колебанием. Второе колебание, позитивное, менее устойчиво. Оно более вариабильно по амплитуде, продолжительности и наличию на нем дополнительных колебаний. Первичный ответ в этих опытах у большинства кроликов отсутствует или возникает нерегулярно и имеет амплитуду, не превышающую фоновых колебаний суммарной электрической активности.

Отсутствие вызванных потенциалов в ответ на вспышки света в первых опытах наблюдается на фоне устойчивой электроэнцефалографической активации, которую можно рассматривать как электрографическое выражение ориентировочно-исследовательской реакции на новую — экспериментальную обстановку с подчеркнутой реакцией тревоги (alarm reaction). Появление вызванных потенциалов совпадает с выходом из состояний электроэнцефалографической активации в связи с угашением ориентировочно-исследовательской реакции.

Следует подчеркнуть, что сами вспышки света вызывают электрографическую реакцию напряжения с учащением дыхания, повышением мышечного тонуса и т. п. По мере повторных применений вспышек света реакция напряжения, судя по вегетативным компонентам, ослабевает.

Специальный анализ вызванных потенциалов во время выработки условных реакций показал ряд особенностей в их распределении по различным структурам головного мозга и в изменении их архитектуры. Оказалось, что после нескольких сочетаний условного раздражителя с безусловным подкреплением вызванные потенциалы начинают появляться не только в проекционной (зрительной) зоне коры головного мозга, но и в гиппокампе. Вначале они возникают нерегулярно, но затем появляются на каждую вспышку света, так же как и в зрительной зоне коры головного мозга (рис. 1, А, Б). У 2 кроликов с хронически вживленными электродами в области амигдалы вызванные потенциалы раньше появились в амигдале, а затем уже в гиппокампе. Однако в амигдале они были менее устойчивы, чем в гиппокампе.

Появление вызванных потенциалов в гиппокампе совпадает с отчетливым проявлением условной оборонительной реакции по ее дыхательному

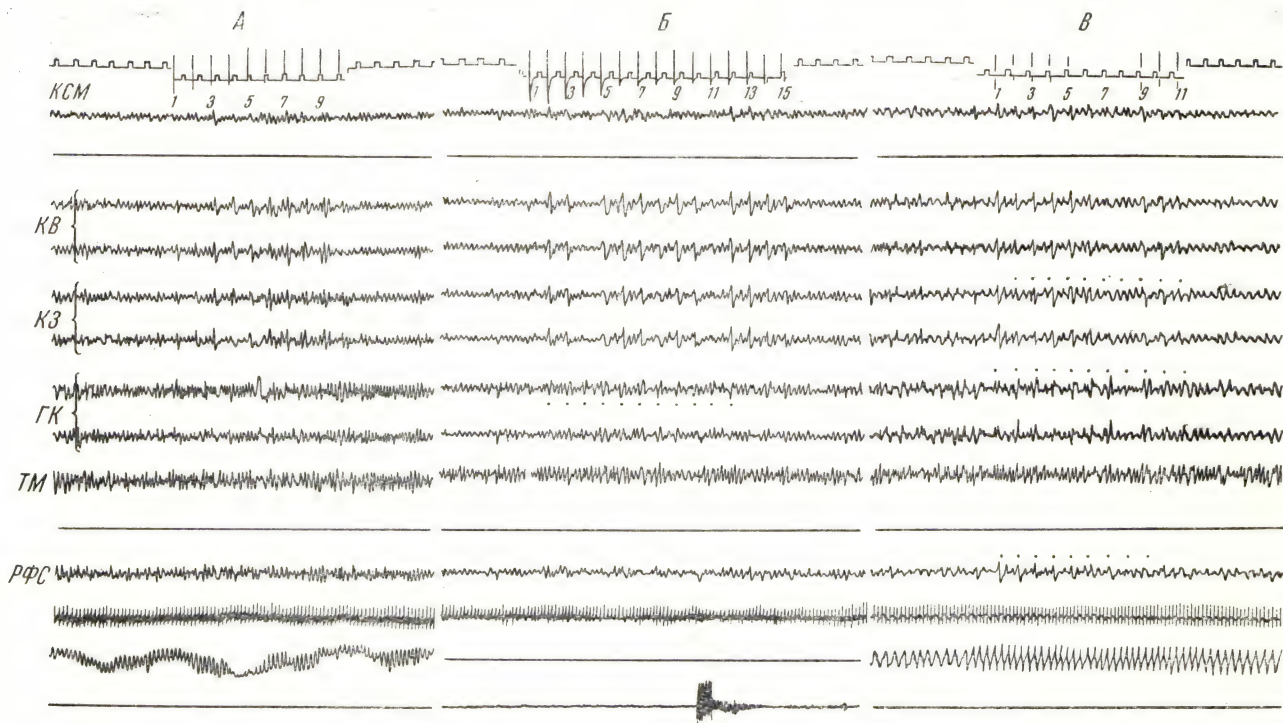


Рис. 1. Последовательность появления в. п. в процессе выработки условной реакции.

А — фон; Б — в. п. появляются в гиппокампе; В — в. п. возникают в гиппокампе, сенсомоторной области, ретикулярной формации моста; КСМ — сенсомоторная область; Ке — височная; КЗ — затылочная; ГК — гиппокамп; ТМ — интраламинарные ядра таламуса, РСФ — ретикулярная формация моста.

и электромиографическому компонентам — учащаются дыхательные движения грудной клетки, а затем появляется двигательная реакция подкрепляемой конечности с большим напряжением мышечного тонуса.

Вслед за гиппокампом в систему структур, отвечающих вызванными потенциалами на серию вспышек света, применяемых в качестве условного раздражителя, включается сенсомоторная область коры головного мозга, т. е. корковое представительство безусловного болевого раздражения и двигательной реакции — одного из основных показателей условнорефлекторного оборонительного состояния. Почти одновременно вызванные потенциалы появляются в ретикулярной формации ствола мозга (рис. 1, Б).

В последнюю очередь вызванные потенциалы на вспышки света появляются в гипоталамусе и таламусе.

Таким образом, оказалось, что в процессе выработки условной оборонительной реакции вызванные потенциалы в ответ на серии вспышек света, являющихся условным раздражителем, начинают появляться не только в проекционной зоне коры, но и в других структурах головного мозга. Прежде всего они появляются в гиппокампе, что совпадает с электроэнцефалографическими данными Эйди (Adey) об изменении электрических потенциалов этих структур в процессе выработки условных рефлексов. Затем они возникают в ретикулярной формации ствола, обеспечивающей специфическое активирующее воздействие на кору больших полушарий. Почти одновременно они появляются в сенсомоторной области коры головного мозга и, наконец, в гипоталамусе и таламусе. Во всех структурах они представлены медленным негативно-позитивным колебанием или только негативной компонентой.

Таким образом, опыты показали, что, до тех пор пока применяемый раздражитель является индифферентным для организма, возникающие при его действии афферентные импульсы распространяются по специфическим путям в соответствующую проекционную зону. Но как только применение этого раздражителя начинает совпадать с какой-либо безусловно-рефлекторной деятельностью организма и приобретает сигнальное значение, реакция на него в виде вызванных потенциалов становится широко распространенной по разным структурам головного мозга. Следует подчеркнуть при этом, что раньше всего она появляется в гиппокампе.

Полученные данные свидетельствуют о том, что выработка условной реакции протекает как функциональная консолидация различных структур головного мозга, выражающаяся в состройке их синаптических организаций на специфическую для данного раздражителя реакцию — вызванные потенциалы.

Наибольшая устойчивость вызванных потенциалов в разных стадиях условнорефлекторной деятельности обнаруживается в зрительной зоне коры головного мозга, и вместе с тем здесь отчетливо выступает та динамика их изменений, которая соответствует сложившимся представлениям

об особенностях нервных процессов, развивающихся на протяжении действия условного раздражителя. В связи с этим анализ изменений вызванных потенциалов в зрительной зоне коры головного мозга приобретает особое значение.

Типичной картиной динамики вызванных потенциалов в начале упрочения условных оборонительных рефлексов является отсутствие ответа на первую вспышку света, постепенное появление его в первой половине действия условного раздражения и последующая стабилизация по всем основным параметрам (латентному периоду, амплитуде и продолжительности колебания) до момента подкрепления. На предпоследней или последней вспышке света перед применением безусловного болевого раздражения часто появляется депрессия вызванных потенциалов. Такого рода изменения свидетельствуют о том, что на протяжении действия условного раздражителя происходит смена одной деятельности на другую. Возникшая в начале применения световых вспышек ориентировочно-исследовательская реакция подавляет вызванные потенциалы, но затем сменяется возбуждением условнорефлекторного характера, которое к моменту подкрепления (реакция на время) достигает наибольшего напряжения и вызывает угнетение вызванных потенциалов. Восстановление их после болевого раздражения проходит через фазу облегчения, выявляющуюся в удвоении и утроении медленных колебаний. В последствии часто обнаруживаются фазовые изменения возбудимости, выражающиеся в нарастающем увеличении амплитуды вызванных потенциалов, а затем ее снижении.

В стадии прочной автоматизации условных оборонительных реакций вызванные потенциалы появляются на каждую из 10 вспышек света, являющихся условным раздражителем, и отличаются устойчивостью по своим основным параметрам. Они подавляются только во время применения безусловного болевого раздражения.

Специальный анализ архитектуры вызванных потенциалов во время выработки условных реакций показал, что они имеют свои особенности в зависимости от биологического значения той безусловнорефлекторной деятельности, на основе которой формируется условная реакция. При этом их изменения относятся главным образом к конфигурации второго (позитивного) медленного колебания, которое, в зависимости от наличия или отсутствия на нем дополнительных колебаний, остроты его вершины и его продолжительности, оказывается очень вариабельным.

Переходя к сравнительной характеристике вызванных потенциалов на вспышки света, отличающиеся по своему сигнальному значению, следует подчеркнуть, что они возникают на фоне условнорефлекторных реакций, различных по своему биологическому значению, имеющих различную эмоциональную основу.

В тех случаях, когда вспышки света применяются в качестве условного оборонительного раздражителя, они вызывают электрографическую

реакцию напряжения, которая характеризуется медленным регулярным ритмом суммарной электрической активности в затылочной и височной областях коры головного мозга и в ретикулярных структурах подкорковых образований. Одновременно с этим происходит учащение дыхательных движений грудной клетки, резкое повышение мышечного тонуса подкрепляемой конечности. На таком фоне условного оборонительного возбуждения вызванные потенциалы на вспышки света имеют свои характерные особенности. Они состоят в том, что второе, положительное колебание медленного ответа имеет форму острого угла без деформирующих его дополнительных зубцов. Амплитуда достигает 200 мкв, а продолжительность колеблется в пределах 120—150 мсек (рис. 2, А).

Такая конфигурация медленного ответа является результатом синхронизации восходящих активирующих возбуждений различных подкорковых структур. Достигая коры головного мозга на очень малых интервалах времени друг от друга, потоки подкорковых возбуждений оказывают почти одновременное воздействие на синаптические организации коры, что и определяет характерную гомогенность вариабильного отрицательного колебания. Эта форма вызванного потенциала характерна для оборонительных состояний, которые как реакции напряжения протекают на фоне высокого тонуса симпатoadреналовой системы. Связь этого «оборонительного» вызванного потенциала с реакцией напряжения подтверждается многими другими опытами. Он появляется, как только животное оказывается в состоянии напряжения, независимо от того, было ли оно вызвано появлением человека, длительным голоданием или другими факторами, имеющими отрицательную эмоциональную окраску.

Принимая во внимание, что человек является очень сильным раздражителем для кролика, вызывающим реакцию напряжения, мы провели следующие эксперименты. Через разные промежутки времени — от 1 до 5 минут — производились засветы, состоящие из 10 вспышек (1 в секунду). После нескольких применений этой процедуры ориентировочно-исследовательская реакция стала угасать, дыхательные движения грудной клетки почти не учащались, суммарная электрическая активность коры и

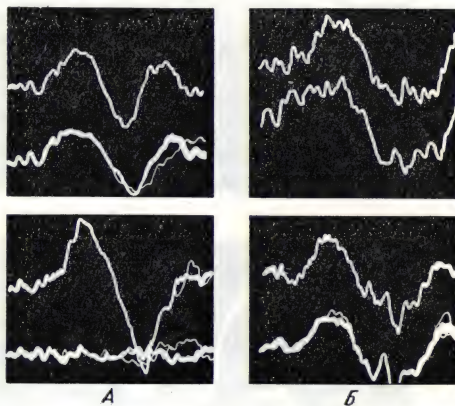


Рис. 2.

А — конфигурация в. п. при оборонительных состояниях; Б — в. п. при условной пищевой реакции.

подкорковых образований изменялась лишь появлением вызванных потенциалов, которые стали растянутыми и деформированными глубокими дополнительными колебаниями. На таком фоне во время очередного засвета в камеру вошел человек. В ответ на это сразу же появился медленный регулярный ритм суммарной электрической активности и изменился ответный потенциал на очередные вспышки света. Его положительная фаза

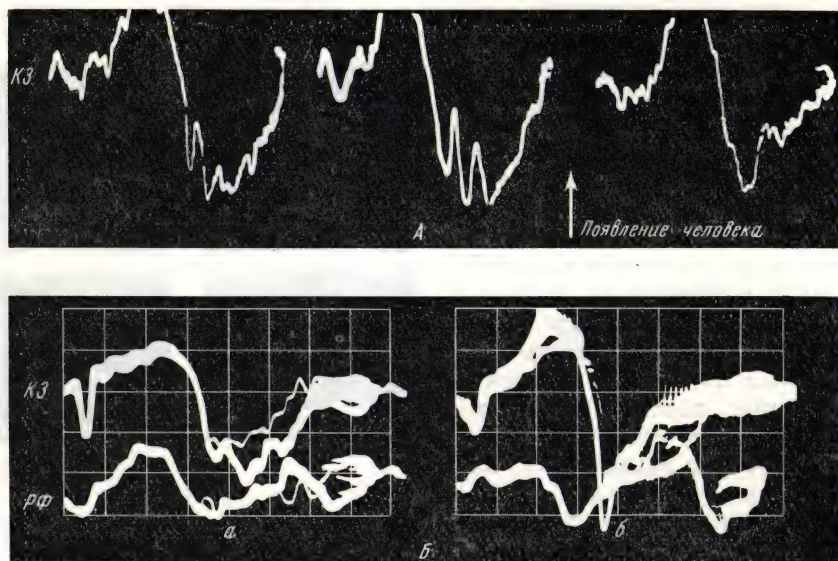


Рис. 3.

А — в. п. при появлении человека принимает остроугольную форму; Б — при раздражении ретикулярной формации моста в. п. становится характерным для оборонительных состояний. а — до раздражения; б — во время раздражения ретикулярной формации.

стала короче по времени, лишилась дополнительных зубцов, стала остроугольной и более быстрой (рис. 3, А). Это характерное изменение вызванных потенциалов свидетельствует о том, что возникшая при появлении человека реакция напряжения вызвала высокую синхронизацию восходящих возбуждений, посылаемых подкорковыми образованиями к клеточным структурам зрительной зоны коры головного мозга.

Согласно общепринятому представлению, центральное место в нейрофизиологических механизмах реакции напряжения принадлежит адренергическим структурам подкорковых образований (ретикулярных аппаратов

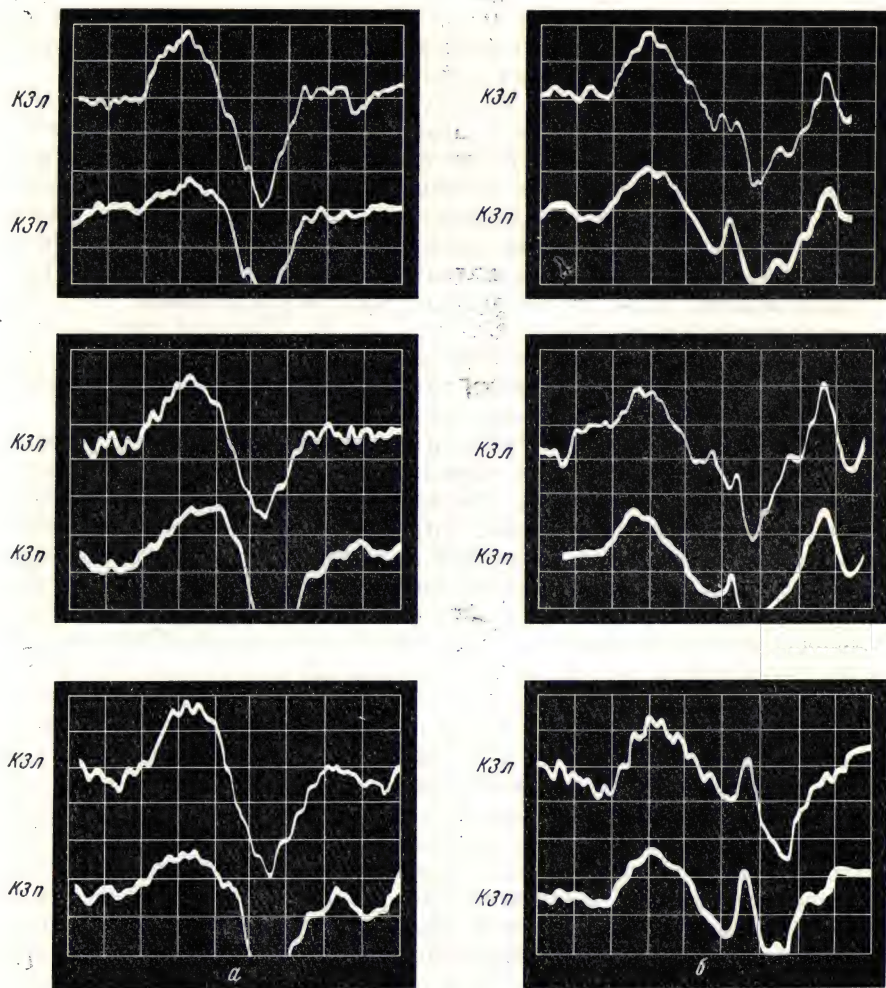


Рис. 4. Особенности изменений в. п. в оборонительной обстановке после применения аминазина.

α — до введения аминазина; β — после введения аминазина.

ствола, гипоталамуса и др.). Известно также, что аминазин оказывает блокирующее действие на адренергические структуры ретикулярных образований и снимает реакцию напряжения. Принимая во внимание эти данные, мы изучали особенности вызванных потенциалов у кроликов с условными оборонительными реакциями в условиях действия аминазина.

Опыты показали, что через 30 минут после введения аминазина в дозе 1 мг/кг веса животного наряду с характерным для действия этого вещества изменением суммарной электрической активности произошли изменения конфигурации вызванных потенциалов на вспышки света, применяемые в качестве условного раздражителя. Они состояли в том, что на все 10 вспышек света вызванные потенциалы имели стандартную форму широких углов с большими дополнительными зубцами на спуске и подъеме положительной фазы. Ее продолжительность увеличилась и вместо 120 мсек затягивалась до 180—200 мсек (рис. 4). Никакой смены состояний, связанных с переходом одной деятельности в другую, отражающейся в динамике вызванных потенциалов, как это имело место до введения аминазина, теперь уже не проявлялось.

Сходные данные были получены и в опытах с угашением условных оборонительных реакций, однако изменения вызванных потенциалов, характерные для состояния покоя, проявлялись лишь после длительного неподкрепления условных реакций, когда фоновая суммарная электрическая активность становилась типичной для устойчивого состояния покоя.

О роли ретикулярной формации ствола мозга в механизмах синхронизации восходящих подкорковых возбуждений свидетельствуют также опыты с непосредственным раздражением этого отдела мозга. Оказалось, что в момент высокочастотного раздражения (150 гц) ретикулярной формации ствола мозга конфигурация медленной положительной компоненты вызванного потенциала становится такой же, как и при оборонительных состояниях, а именно остроугольной формы, высокой амплитуды (см. рис. 3, Б). Такого же рода изменения вызванных потенциалов были обнаружены при раздражении базальной части латерального гипоталамуса.

Все эти варианты опытов подтвердили, что характерная для оборонительных состояний как состояний напряжения конфигурация вызванных потенциалов на световое оборонительное раздражение определяется высоким тонусом симпатoadреналовой системы, которая через адренергические структуры ретикулярной формации ствола, гипоталамуса и других подкорковых образований создает синхронизацию потоков восходящих активирующих возбуждений подкорковых аппаратов на клеточные структуры коры головного мозга.

При изучении вызванных потенциалов во время условных реакций, положительных по своему биологическому качеству, мы использовали пищевые реакции. Опыты показали, что на фоне условнорефлекторного пищевого возбуждения медленная компонента вызванного потенциала в от-

вет на вспышки света имеет растянутую положительную фазу длительностью до 20 мсек. В большинстве случаев она деформирована дополнительными колебаниями электрических потенциалов, которые в виде зубцов накладываются по ходу ее или на ее вершину и разнообразно меняют конфигурацию вызванного потенциала. Благодаря этим особенностям вызванные потенциалы во время условного пищевого возбуждения очень вариabильны по конфигурации медленного положительного колебания. Такая их форма свидетельствует об асинхронности множественных восходящих активирующих возбуждений, которые направляются от различных подкорковых образований к коре головного мозга на значительно больших интервалах. Это своеобразие архитектурных особенностей вызванного ответа показывает, что характерным свойством восходящих активаций подкорковых структур, которые они оказывают на синаптические образования коры головного мозга во время условнорефлекторных пищевых реакций является их дисперсия во времени (см. рис. 2, Б).

К особенностям вызванных потенциалов, возникающих во время условной пищевой реакции, относится большая изменчивость их конфигурации, вплоть до появления тех форм медленного позитивного колебания, которые характерны для реакции напряжения. Наиболее часто это встречается в начальной стадии выработки условных пищевых реакций как проявление пассивно-оборонительной реакции на новую, экспериментальную обстановку. Она имеет место у животных с подчеркнутой агрессивной-оборонительной реакцией, а также при высоком тоне пищевого центра, когда пищевое «влечение» достигает большой силы и становится реакцией «напряжения». Во всех этих случаях условнорефлекторное пищевое возбуждение подавляется реакцией «напряжения» или перемежается с ней, что и отражается в соответствующей конфигурации вызванных потенциалов во время действия условного раздражителя.

При анализе вызванных потенциалов как показателе соотношения различных подкорковых активаций на уровне коры головного мозга во время условнорефлекторных возбуждений следует отметить их исчезновение во время невротических состояний, которые возникали при переделке условных пищевых реакций в оборонительные и наоборот. В этом периоде вызванные потенциалы отсутствовали во всех подкорковых структурах и очень редко появлялись в зрительной зоне коры головного мозга. Принимая во внимание, что при выработке условных реакций вызванные потенциалы прежде всего появляются в гиппокампе, мы решили выяснить, какое влияние в условиях невротического срыва окажет на условную пищевую реакцию и вызванные потенциалы повышение возбудимости гиппокампа путем его поляризации. С этой целью на фоне стойкого отказа от еды и отсутствия вызванных потенциалов во всех регистрируемых структурах головного мозга мы произвели у 2 кроликов поляризацию путем наложения катода постоянного тока силой 0,3—0,5 ма на 3 минуты при

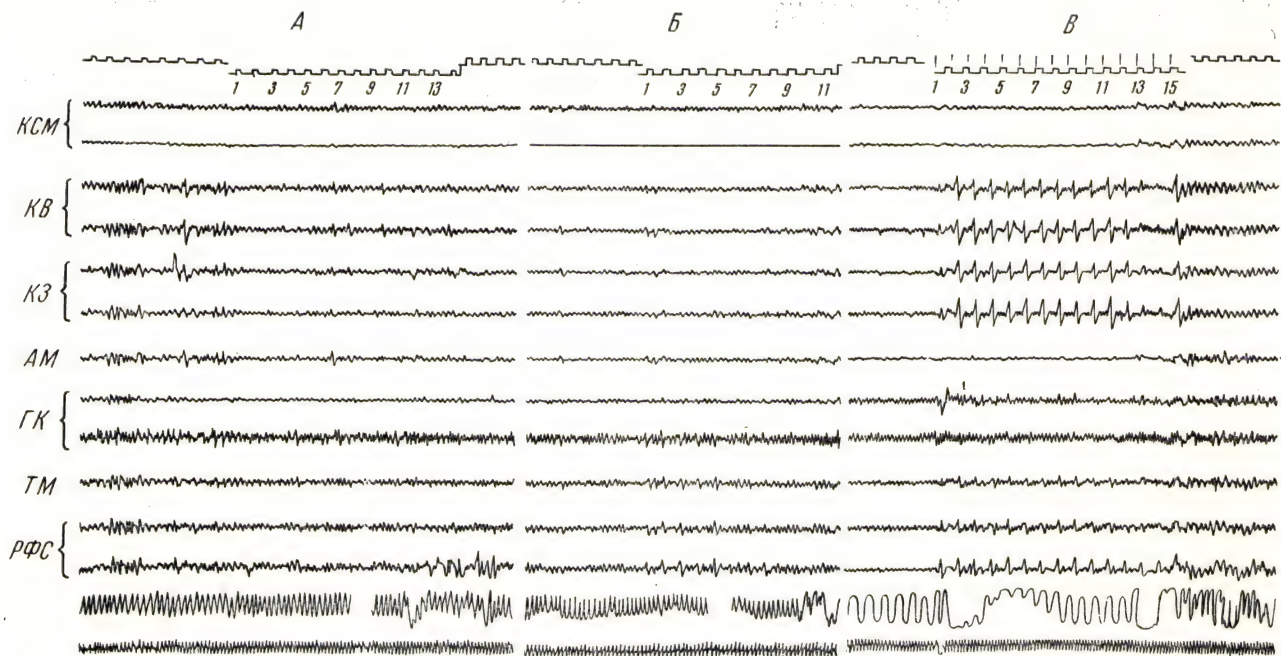


Рис. 5. Влияние поляризации гиппокампа на стабилизацию вызванных потенциалов.

А — отсутствие в. п. до поляризации; Б — после поляризации в. п. появляются в гиппокампе, гипоталамусе и ретикулярной формации моста; В — через 10 дней после поляризации в. п. устойчиво возникают в коре головного мозга, в ретикулярной формации ствола, в таламусе и менее регулярно появляются в гиппокампе.

помощи одного из электродов, вживленных в гиппокамп на уровне поля СА₄ (по данным гистологического контроля). Второй из этих электродов был использован для регистрации электрических потенциалов в области поляризации.

Оказалось, что уже во время поляризации гиппокампа кролик перестал отказываться от еды и съел поданную пищу. На протяжении 50 минут затянувшегося после поляризации опыта животное во всех 16 сочетаниях жадно набрасывалось на подаваемую морковь и даже вырывало ее из рук экспериментатора. Почти одновременно с повышением тонуса пищевого центра в ответ на вспышки света стали появляться вызванные потенциалы вначале в подкорковых образованиях (в ретикулярной формации ствола, в таламусе и гиппокампе), но уже во время следующей серии мельканий (они возникали и в коре больших полушарий).

Появившиеся после поляризации гиппокампа вызванные потенциалы оказались очень устойчивы на протяжении 3—4 недель. Они возникали почти на каждую световую вспышку по всем структурам, за исключением гиппокампа, где появлялись не всегда регулярно. Наиболее устойчиво они удерживались в зрительной области коры и ретикулярной формации ствола (рис. 5). Следует отметить, что после поляризации вызванные потенциалы стали более однообразны по своей конфигурации, главным образом за счет растянутой и как бы уплощенной вершины медленного позитивного колебания. На нем почти не было дополнительных колебаний. Благодаря этим особенностям вызванный потенциал по своей форме стал занимать какое-то промежуточное положение между «пищевым» и «оборонительным». Он не отражал синхронизации восходящих подкорковых возбуждений, характерных для оборонительных состояний, но в нем и не было отчетливых признаков дисперсии восходящих активирующих воздействий, которая имеет место при пищевых реакциях. Следует отметить, что невротические срывы у кроликов появились после переделки условных пищевых реакций в оборонительные.

На второй день после поляризации общая реактивность животных была снижена. Кролики были вялы, почти не ели, не проявляли беспокойства, когда их брали на руки. Такое состояние удерживалось 3—4 дня.

При сопоставлении результатов, полученных при поляризации гиппокампа, мы должны подчеркнуть, что наиболее устойчивое воздействие эта процедура оказала на системную реакцию различных образований головного мозга в виде вызванных потенциалов. Для того чтобы выяснить, в какой мере такое широкое распределение вызванных потенциалов связано с функциональной организацией этих структур, сформировавшейся в процессе выработки условной реакции, были проведены контрольные опыты. Особенность их состояла в том, что поляризация гиппокампа производилась у кролика до выработки условных реакций на фоне отсутствия вызванных потенциалов в новой экспериментальной обстановке. В дан-

ном случае после поляризации гиппокампа вызванные потенциалы появились только в проекционной зоне зрительной области коры головного мозга. Но как только у этого же кролика стали вырабатывать условную оборонительную реакцию, вызванные потенциалы стали возникать и в гиппокампе, а затем и в ретикулярной формации ствола мозга, что свидетельствовало о формирующейся функциональной консолидации этих образований головного мозга.

Эти варианты опытов подтвердили, что именно гиппокамп играет существенную роль в объединении различных образований головного мозга на основе функциональной системности в соответствии с сигнальным значением условного раздражителя в данной экспериментальной обстановке. Проявившиеся функциональные особенности гиппокампа находят обоснование в его обширных связях, прямых и опосредованных как с различными подкорковыми образованиями, так и с корой.

По-видимому, широкое распространение вызванных потенциалов по различным образованиям головного мозга, возникающее в процессе выработки условных реакций, имеет отношение к организации контрольного аппарата для будущих результатов приспособительной деятельности, который П. К. Анохин называет «акцентором действия».

В заключение мы хотели бы отметить значение архитектуры вызванных потенциалов для анализа особенностей восходящих активирующих возбуждений, поступающих от различных подкорковых образований к синаптическим организациям коры головного мозга. Как видно из представленных опытов, короткие раздражения одной и той же сенсорной модальности, но различные по своему сигнальному значению, т. е. несущие качественно различную информацию, вызывают различные по архитектуре вызванные потенциалы. В случае оборонительных состояний архитектура вызванных потенциалов отражает синхронизацию множественных восходящих возбуждений, в то время как при условных пищевых реакциях их конфигурация свидетельствует о дисперсии этих возбуждений во времени. Опыты показали также, что процессы синхронизации восходящих подкорковых возбуждений тесно связаны с возбуждением адренергических структур ретикулярной формации ствола и гипоталамуса.

Таким образом, вызванный потенциал может быть использован для изучения различных по биологическому качеству восходящих информационных, различно распределяющихся по синаптическим организациям коры головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонов В. Г. Журнал невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова, 1956, 36, 2, 94.
2. Анохин П. К. В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности. М., 1949.
3. Анохин П. К. Внутреннее торможение как проблема физиологии. М., 1958.

4. Анохин П. К. Материалы IV Всесоюзной электрофизиологической конференции. М., 1963.

5. Ата-Мурадова Ф. В сб.: Научные труды Института акушерства и гинекологии, М., 1961.

6. Ата-Мурадова Ф. 3-е Научное совещание по эволюционной физиологии, посвященное памяти Л. А. Орбели. Л., 1961.

7. Банцеккина М. М. Материалы отчетной сессии Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР. М., 1964.

8. Гавличек В. Физиологический журнал СССР, 1958, 44, 4, 305.

9. Полякова А. Г. 8-я конференция молодых ученых Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР. Рефераты работ, 1962, стр. 70.

10. Сербиненко М. В. и Полянцев В. А. 8-я конференция молодых ученых. Рефераты работ, 1962, стр. 77.

11. Судаков К. 8-я конференция молодых ученых Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР. Рефераты работ, 1962, стр. 80.

12. Судаков К. В. В кн.: Электрофизиология нервной системы. Материалы 4-й Всесоюзной электрофизиологической конференции. Ростов, 1963, стр. 370.

13. Шумилина А. И. Физиологический журнал СССР, 1959, XIV, № 10, 1176—1187.

14. Шумилина А. И. Физиологический журнал СССР, 1961, XI, 1, 3—10.

НЕКОТОРЫЕ МОРФО- ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАПРАВЛЕННЫХ РЕАКЦИЙ ТАК НАЗЫВАЕМЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ СТРУКТУР МОЗГА

Р. А. ДУРИНЯН, А. Г. РАВИН

*Институт нормальной
и патологической физиологии
АМН СССР (Москва)*



В последнее время термины «диффузная», «неспецифическая» система, принятые для обозначения ретикулярной формации мозга и медиальных ядер таламуса, все чаще и чаще встречают законное возражение со стороны нейрофизиологов. Как известно, деление афферентных систем на так называемые специфические и неспецифические отражало первоначальные представления об их морфологической организации и функциональной значимости.

Эти представления складывались под влиянием исследований [Amassian и Devito (12), Bremer, Terzuolo (15), Scheibel с соавторами (40)], показавших наличие обширной конвергенции различных сенсорных систем на ретикулярных нейронах. До некоторой степени такому пониманию способствовало и само представление, выдвинутое Moruzzi и Magoun

(33), о «восходящей ретикулярной активирующей системе» как о механизме генерализованной активации и реакции пробуждения.

Однако большой прогресс в изучении морфологии и физиологии этих структур, достигнутый за последние годы, приводит к постепенному пересмотру прежних положений. В самом деле, принимая во внимание изложенную выше точку зрения, мы неизбежно должны будем согласиться с выводом о том, что ретикулярные структуры действуют как недифференцированная масса, в которой отсутствуют определенные подразделения в соответствии с модальностью раздражителя. В этом случае непосредственное их участие в процессах анализа сенсорной информации и обеспечения адекватных физиологических актов практически исключается.

«Можно было думать, — говорил Г. Джаспер (3), — что вследствие конвергенции импульсов на общих нервных элементах в ретикулярной системе активирующие импульсы сразу же теряют свойства специфической информации. При этих условиях ретикулярная система, очевидно, действовала бы наподобие машинного акселератора, который определяет скорость мотора и его готовность к работе, но не имеет при этом никакого отношения к выбору направления путешествия».

В работах последних лет можно обнаружить все больше и больше убедительных доказательств, свидетельствующих о тонком дифференцированном строении ретикулярной формации ствола и особенно ядер медиального таламуса.

Не останавливаясь на данных об относительной биохимической специфичности различных структур диффузной проекционной системы, напомним лишь некоторые морфофизиологические доказательства ее дифференцированной организации.

Olszewski (36) в ретикулярной формации ствола мозга человека удалось описать до 98 отдельных ядер. О наличии отдельных ядер, особенно в бульбарной и таламической ретикулярной формации, различающихся по своим морфологическим особенностям, указано в монографии Бродаля (2), а также в серии работ, выполненных сотрудниками Института мозга АМН СССР¹. В последние годы появились указания, свидетельствующие о сегментарности в строении ретикулярной формации (16, 39). В процессе филогенеза эти структуры развиваются по пути все большей дифференциации и специализации.

Неоднородность ретикулярных структур была показана и в многочисленных экспериментах с использованием электрофизиологических методов исследования. При изучении потенциалов ретикулярной формации среднего мозга W. Collins и J. O'Leary (20) обнаружили отдельные участки, ответы в которых были больше по амплитуде и более синхронны, чем в выше и ниже лежащих структурах. Еще более убедительны результаты

¹ См. сборник: Структура и функция ретикулярной формации. М., 1959.

микроэлектродных исследований. М. Sheibel с соавторами (40) было показано, что перекрытие афферентных систем на отдельных ретикулярных нейронах не является абсолютным: за редким исключением ни одна из обследованных единиц не отвечала на все виды афферентного раздражения. Стимуляция разной модальности может оказывать на одну и ту же клетку противоположный эффект, приводя либо к усилению, либо к подавлению ее активности (31).

Несколько лет назад П. К. Анохиным (1) было выдвинуто представление об избирательном формировании под действием внешнего агента различных функциональных систем уже на уровне ретикулярной формации, избирательном действии этих систем на корковую электрическую активность и, наконец, избирательном вовлечении индивидуальных клеточных элементов коры головного мозга в десинхронизацию, которое он называл специфическим активирующим действием ретикулярной формации на кору больших полушарий.

Таким образом, согласно современным представлениям, ретикулярная формация является гетерогенным мультифункциональным образованием, участие которого в анализе афферентной информации не вызывает сомнений. Однако каким образом осуществляется первичный анализ и отбор наиболее важной информации из того колоссального потока, который одновременно поступает по различным каналам в центральную нервную систему и, в частности, к ретикулярным структурам, до сих пор остается непонятным. Необходимость такого механизма совершенно очевидна, ибо в противном случае трудно себе представить, каким образом неспецифическая система реагирует на сигналы определенной значимости. Следует предположить, что отбор информации должен осуществляться уже в пределах каждой из сенсорных систем.

Для того чтобы подойти к решению этих вопросов, нам представлялось важным изучить прежде всего распределение афферентных проекций и характер ответной активности в ретикулярной формации среднего мозга и в ядрах диффузной таламической системы.

Хотя при изучении вызванных потенциалов в ретикулярной формации среднего мозга нам и не удалось обнаружить закономерности в пространственной локализации отдельных афферентных систем, однако легко было отметить, что мозаика амплитуды ответов, вызванных раздражением различных нервов, постоянно меняется. В отдельных строго локальных зонах удавалось регистрировать потенциалы на раздражение только двух из четырех стимулируемых нервов. Такое дифференцирование еще более присуще медиальным ядрам таламуса.

Мы избрали в качестве объекта для изучения срединный центр (*n. centrum medianum*). Несмотря на серию работ лаборатории Albe-Fessard, посвященных изучению роли срединного центра в анализе афферентной информации (8, 9, 10), до настоящего времени не исследовалось

распределение афферентных систем в этом ядре. В связи с большой изменчивостью и низкой амплитудой ответов в срединном центре у бодрствующих животных создалось впечатление, что в срединном центре и других ядрах медиального таламуса существует обширная конвергенция сенсорных систем на одни и те же группы нейронов и соматотопическое распределение чувствительности внутри ядра отсутствует.

При последовательной регистрации потенциалов мы отметили, что зоны отведения для каждого исследуемого нерва занимают довольно большие участки ядра и между ними существует широкое перекрытие. Но несмотря на это, каждая афферентная система представлена преимущественно в определенной зоне, так как именно в этой зоне ответы имеют наибольшую амплитуду на раздражение одного из нервов. При удалении из этой зоны амплитуда потенциала снижается, но ответ полностью не исчезает. Увеличивается также его латентный период. В то же время увеличивается амплитуда ответа, вызванного раздражением другого нерва. По существу в любом участке ядра можно отводить потенциалы от разных нервов, но для какого-то одного из них они имеют относительно большую амплитуду и меньший латентный период. Такое детальное исследование ядра позволило выявить зоны, преимущественно связанные с афферентными проекциями данного нерва (рис. 1). Полученные факты свидетельствуют об относительно пространственном распределении афферентных проекций в *p. centrum medianum*. Как и в заднеventральном ядре, передние части тела преимущественно представлены в медиовентральных отделах, а задние — в дорсо-латеральных, ближе к ростральному полюсу. Такая топография не случайна: она отражает существующее уже в проводящих системах распределение афферентных проекций различных нервов.

Таким образом, даже при отведении вызванных потенциалов удается установить, что в пределах не только всей таламической системы в целом, но и в отдельных таламических ядрах существует известная топографическая организация. Обнаруженные нами относительно локальные соматотопически организованные зоны представительства разных афферентных систем в срединном центре, по-видимому, могут рассматриваться как источники более локальных проекций в кору и, следовательно, менее диффузных реакций, вызванных возбуждением нейронов самого ядра. Эти данные полностью согласуются с результатами, полученными Н. Jasper (23), который показал, что в отличие от ретикулярной формации ствола локальная стимуляция диффузных таламических ядер редко приводит к генерализованной активности коры, а вызывает грубое, но хорошо выраженное топографическое распространение, преимущественно в лобных и сенсомоторных областях коры.

Надо полагать, что такая организация может служить основой для проявления специфических свойств каждого комплекса раздражителей, однако сама по себе она вряд ли может обеспечить способность этих струк-

тур к направленным реакциям, как это утверждает Jasper (24, 25). Как нам представляется, для этого должны существовать какие-то иные механизмы, определяющие реакцию животного в зависимости от характера поступающей информации.

Интенсивное изучение кортикорегикулярных влияний, проводимое в последние годы, дает основание рассматривать их как один из возможных механизмов, участвующих в этих процессах.

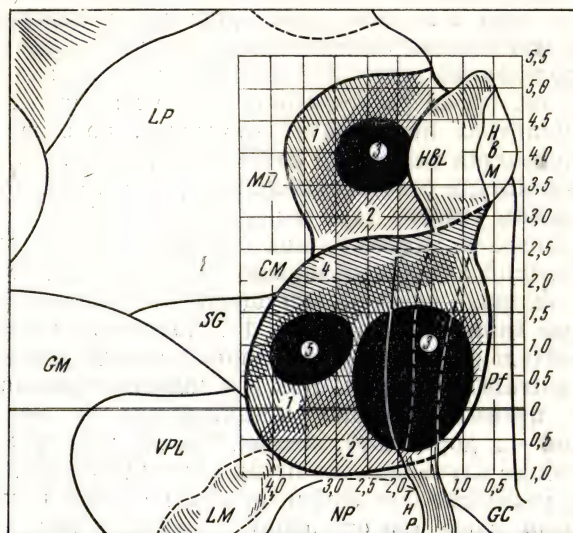


Рис. 1. Распределение проекций соматических и висцеральных нервов в срединном центре зрительного бугра (CM).

1 — передняя конечность; 2 — лицевая часть головы; 3 — n. vagus; 4 — задняя конечность; 5 — n. splanchnicus.

Связи различных отделов коры с ретикулярными структурами были обнаружены многими авторами как с помощью методов терминальной дегенерации, так и с использованием различных физиологических методик (32, 35, 26, 15, 22, 38).

Нам удалось показать, что в ретикулярных структурах ствола и таламуса потенциалы с наибольшей амплитудой вызываются при раздражении определенных участков сомато-сенсорной коры, а именно фокусов максимальной активности I и II сомато-сенсорных зон. При раздражении других участков сомато-сенсорной коры потенциалы значительно ниже по амплитуде и менее постоянны. По-видимому, такая зависимость не являет-

ся случайной: кортикоретиккулярные влияния исходят преимущественно из тех участков коры, куда прежде всего адресуется информация, поступающая по специфическим проводящим системам, т. е. из фокусов максимальной активности проекционной коры.

Периферические и кортикофугальные пути, как показано в работах Bremer и Terzuolo (15), Hernandez-Peon и Hagbarth (27) и др., заканчиваются на общих системах ретиккулярных нейронов и импульсы, приходящие по этим путям, широко взаимодействуют между собой.

Нельзя не обратить внимания на тот факт, что латентный период ретиккулярных ответов, вызванных с коры, меньше в каудальных отделах и увеличивается по мере перемещения электрода в роstralном направлении. Такая же зависимость обнаруживается и при периферическом раздражении. Это косвенно указывает на то, что сигналы, приходящие с периферии и коры, могут достигать одних и тех же ретиккулярных структур практически одновременно.

Естественно предположить, что кортикофугальные влияния из проекционных зон сомато-сенсорной коры должны распространяться в ретиккулярных структурах в пределах данной афферентной системы.

По этому пути были направлены усилия различных исследователей в поисках специфических кортикоретиккулярных влияний. Однако опыты с экстирпацией коры не позволили получить сколько-нибудь обнадеживающих данных, свидетельствующих в пользу такой гипотезы. Так, например, Starzl с соавторами (43), Ingvar и Hunter (29) не отметили изменений ответной реакции ретиккулярных нейронов после экстирпации проекционных зон коры. Локальная экстирпация проекционной коры не устраняла также реакции активации (14). Наши опыты с удалением проекционной коры оказались также недостаточно убедительными, хотя в отдельных экспериментах мы наблюдали после экстирпации фокуса максимальной активности некоторое снижение амплитуды вызванного ответа в ретиккулярных структурах.

Необходимо отметить, что метод локальной экстирпации, широко используемый при изучении взаимосвязей коры с другими образованиями мозга, как нам кажется, вряд ли является адекватным для выявления внутрицентральных функциональных взаимоотношений. Отсутствие субстрата, составляющего морфологическую основу кортикофугальных влияний, не равноценно функциональной депрессии корковой активности. Грубое вмешательство травмирует ткани, вызывает глубокие необратимые явления и другие побочные реакции.

Учитывая недостатки этого метода, мы в своих экспериментах использовали метод локального охлаждения корковых проекционных зон. Охлаждение локальных участков коры не влияет на активность других корковых областей, вызывает легкообратимые изменения и позволяет наблюдать процесс в динамике развития и восстановления.

Уже в опытах по изучению распределения афферентных проекций в ретикулярных структурах мозга при раздражении периферических нервов было отмечено, что в отдельные периоды эксперимента обнаруживается прямая зависимость амплитуды потенциалов ретикулярной формации от величины первичного ответа второй сомато-сенсорной зоны коры контра-

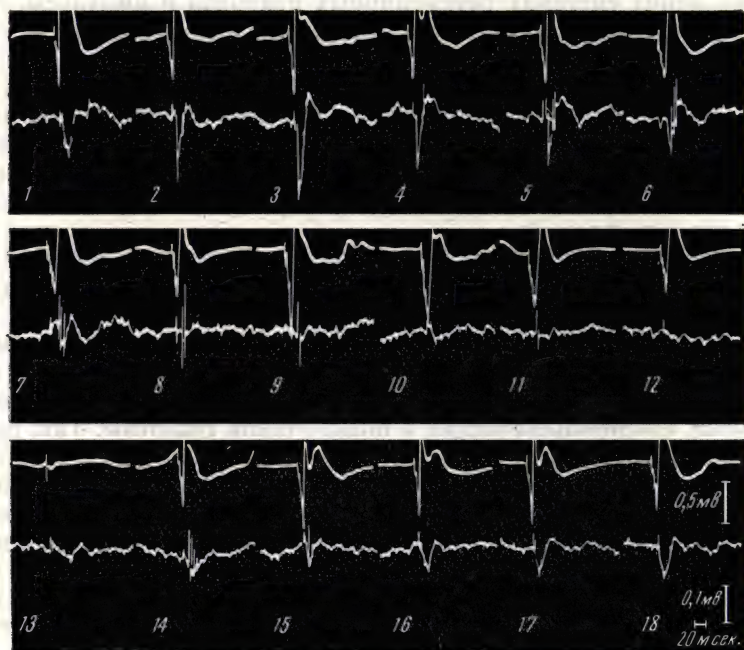


Рис. 2. Охлаждение II сомато-сенсорной зоны при стимуляции специфического ядра.

Верхняя кривая — I зона коры; нижняя кривая — ретикулярная формация среднего мозга. 1 — до охлаждения; 2—10 — охлаждение, исчезновение ответа ретикулярной формации; 11—13 — охлаждение, исчезновение ответа в I зоне; 14—18 — восстановление ответов.

латерального полушария. В отношении первой зоны этого отметить не удалось. В связи с этим создалось впечатление, что характер активации ретикулярных нейронов в ответ на раздражение соматических нервов находится в определенной связи с функциональным состоянием нейронов второй сомато-сенсорной зоны.

На первом этапе работы для выявления различий в кортикоретикулярных связях этих зон был использован метод локального охлаждения

различных участков сомато-сенсорной коры при стимуляции переключающего таламического ядра.

Применение этого приема было вызвано тем обстоятельством, что электрическая стимуляция самих сомато-сенсорных зон коры вызывает в ретикулярной формации и медиальных ядрах таламуса сходные потенциалы и таким образом выявить различия в связях сомато-сенсорных зон с

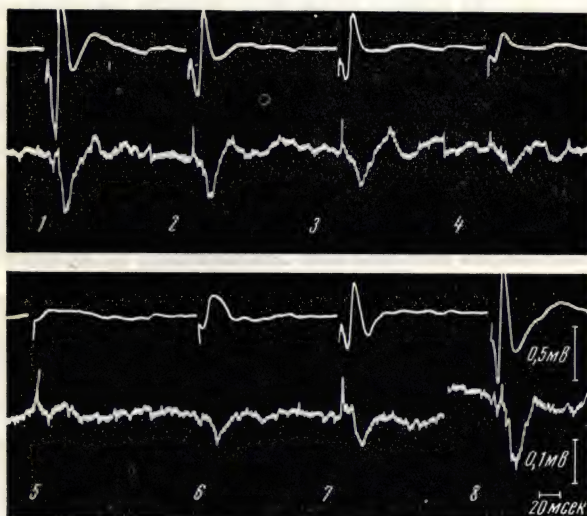


Рис. 3. Охлаждение I сомато-сенсорной зоны при стимуляции специфического ядра.

Верхняя кривая — II зона коры; нижняя кривая — ретикулярная формация среднего мозга. 1 — до охлаждения; 2—5 — охлаждение; 6—8 — восстановление ответов.

этими структурами не удастся. При охлаждении I зоны вызванные потенциалы отводились одновременно в соответствующем участке II зоны и в ретикулярной формации среднего мозга или в ядрах медиального таламуса. При охлаждении II зоны потенциалы регистрировали в I зоне и в тех же подкорковых структурах.

Локальное охлаждение одной из сомато-сенсорных зон всегда приводит к исчезновению первичного ответа не только в охлаждаемой зоне коры, но и в другой сомато-сенсорной зоне. Однако этот процесс происходит неодновременно: в том участке коры, который подвергается охлаждению, ответ угнетается раньше. В этот период в другой зоне он еще сохранен. Благодаря этому удалось сопоставить зависимость амплитуды ответа в

ретикулярных структурах от амплитуды первичного ответа в регистрируемой зоне коры.

Как видно из рис. 2, охлаждение второй зоны на 2—3-й минуте приводит к исчезновению ответа в ретикулярной формации, когда первичный ответ в I зоне еще сохранен. В отличие от этого охлаждение I зоны само

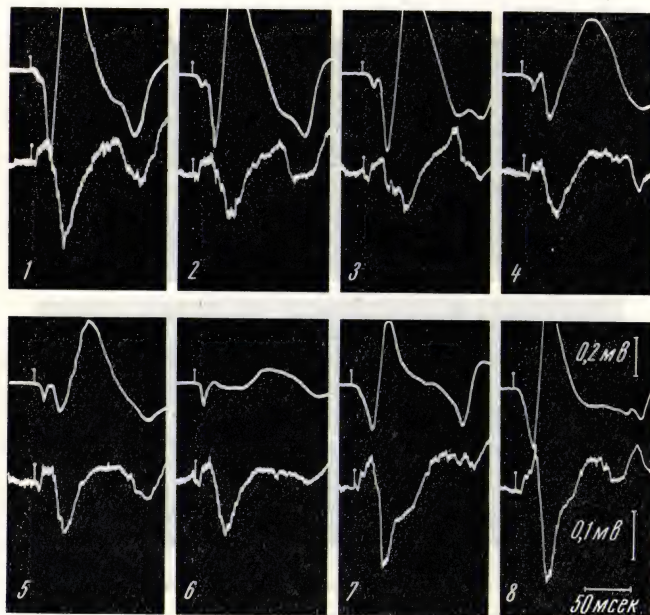


Рис. 4. Охлаждение II сомато-сенсорной зоны при стимуляции нервов плечевого сплетения.

Верхняя кривая — I зона коры; нижняя кривая — ретикулярная формация среднего мозга. 1 — до охлаждения; 2—6 — охлаждение; 7—8 — восстановление ответов.

по себе не вызывает изменений потенциала ретикулярной формации, но наступающее через 7—9 минут падение амплитуды первичного ответа во II зоне сопровождается одновременным исчезновением потенциала в ретикулярной формации среднего мозга. Такую же зависимость ретикулярного ответа от функционального состояния второй зоны можно проследить и в период восстановления ответов после согревания коры (рис. 3).

Эти опыты позволили прийти к выводу, что тесную связь с ретикулярными структурами обеспечивает именно вторая сомато-сенсорная зона коры. Охлаждение второй зоны, как оказалось в дальнейшем, приводит к

значительному угнетению вызванных ответов ретикулярной формации. Аналогичные опыты с попеременным охлаждением сомато-сенсорной зоны при раздражении периферических нервов дали результаты, сходные с результатами, полученными в опытах со стимуляцией таламического переключającego ядра (рис. 4, 5).

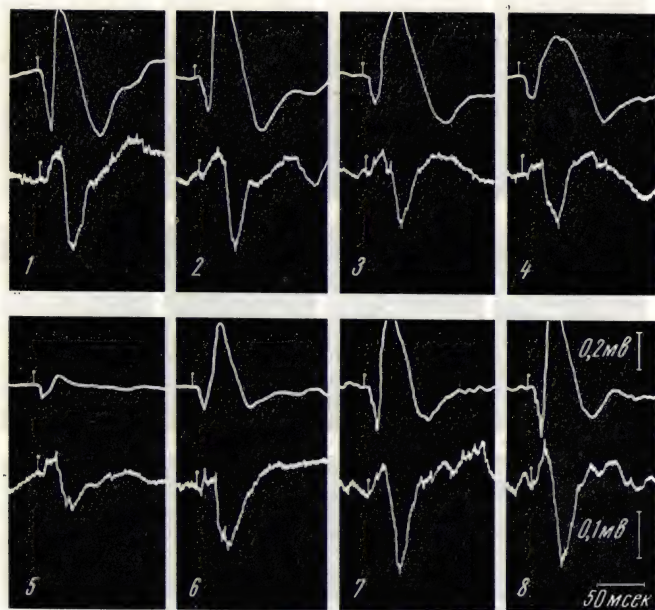


Рис. 5. Охлаждение I сомато-сенсорной зоны при стимуляции нервов плечевого сплетения.

Верхняя кривая — II зона коры; нижняя кривая — ретикулярная формация среднего мозга. 1 — до охлаждения; 2—5 — охлаждение; 6—8 — восстановление ответов.

Естественным было предположить, что эффект подавления активности в ретикулярной формации после охлаждения проекционной коры должен быть более выраженным в ядрах диффузной таламической системы и особенно в ретикулярном ядре таламуса. Известно, что срединный центр—парафасцикулярное ядро таламуса рассматривается как узловой распределительный пункт, получающий импульсы от нижележащих отделов ретикулярной формации и передающий их на ретикулярное ядро таламуса. От клеток последнего отходят волокна практически ко всем

областям коры (23, 37, 4). Таким образом, ретикулярное ядро таламуса является как бы выходом неспецифической системы на кору. Учитывая это обстоятельство, можно было ожидать, что наиболее выраженный эффект кортикулярных влияний должен проявляться именно на выходе неспеци-

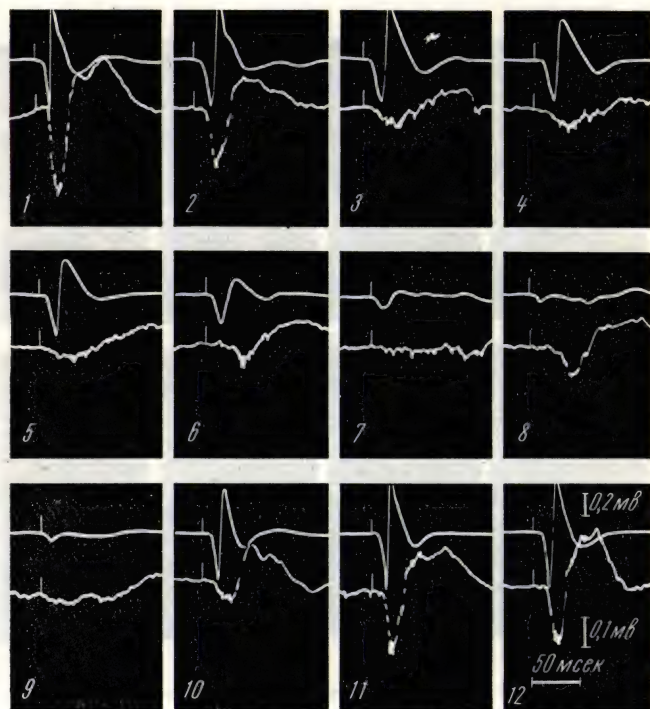


Рис. 6. Охлаждение II сомато-сенсорной зоны при стимуляции нервов плечевого сплетения.

Верхняя кривая — I зона коры; нижняя кривая — ретикулярное ядро таламуса. 1 — до охлаждения; 2—8 — охлаждение; 10—12 — восстановление ответов.

фической системы на кору. В связи с этим нами были проведены аналогичные опыты и с ядрами диффузной таламической системы и были получены данные, указывающие на важную роль второй сомато-сенсорной зоны в регуляции активности также неспецифического таламуса (рис. 6 и 7). В данном случае эффект подавления оказался более выраженным, чем в ретикулярной формации среднего мозга. Обычно потенциал ретикулярной

формации значительно снижается по амплитуде, но полностью никогда не исчезает. В отличие от этого в ретикулярном ядре при охлаждении второй зоны вызванный потенциал полностью исчезает.

Для сравнения на рис. 8 показано влияние охлаждения второй зоны коры на ответы в ретикулярной формации среднего мозга и в ретикулярном ядре зрительного бугра, зарегистрированные одновременно. Как вид-

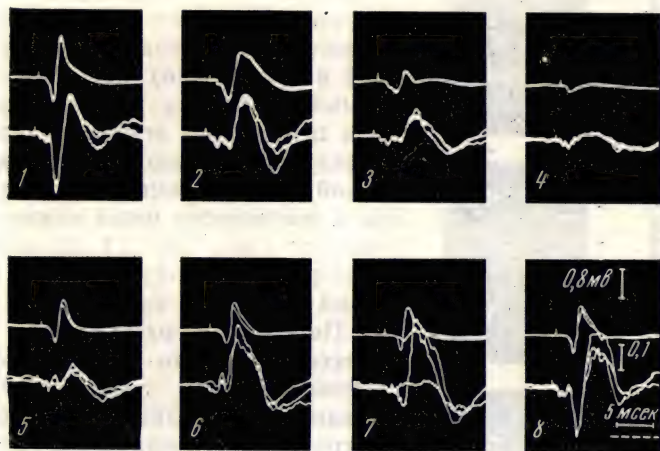


Рис. 7. Охлаждение I сомато-сенсорной зоны при стимуляции нервов плечевого сплетения.

Верхняя кривая — II зона коры; нижняя кривая — ретикулярное ядро таламуса. 1 — до охлаждения; 2—4 — охлаждение; 5—8 — восстановление ответов.

но из рис. 8, потенциал ретикулярной формации хотя и значительно угнетен, но не подавлен полностью, тогда как в ретикулярном ядре наблюдается полное угнетение ответа. Небольшое отклонение потенциала с коротким латентным периодом перед ответом ретикулярного ядра отражает активность лежащего рядом лемниска. При этом ответы, вызванные раздражением ипсилатеральных нервов, не изменяются.

Интересным представлялось также выяснить, как изменяется вызванная активность отдельных нейронов ретикулярных структур при охлаждении коры. С этой целью в серии экспериментов регистрировалась внеклеточно активность нейронов срединного центра при локальном охлаждении второй зоны. Оказалось, что в этих условиях спайковая активность нейронов *m. centrum medianum* резко угнетается и даже полностью исчезает (рис. 9). После отогревания коры наблюдается полное восстановление активности нейронов срединного центра.

Далее перед нами встала задача выяснить, оказывает ли локальное охлаждение сомато-сенсорной коры влияние непосредственно на ретикулярные нейроны, ответственные за генез вызванного потенциала, или в основе этого лежат какие-то иные механизмы.

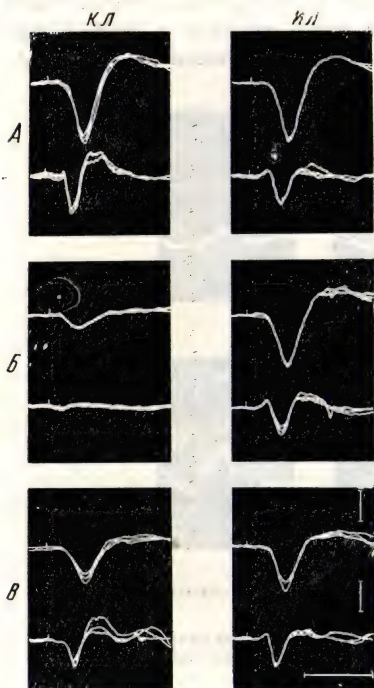


Рис. 8. Изменение потенциалов ретикулярной формации среднего мозга и ретикулярного ядра таламуса при охлаждении II сомато-сенсорной зоны.

Верхняя кривая — ретикулярная формация; нижняя кривая — ретикулярное ядро. КЛ — контралатеральный; ИЛ — ипсилатеральный; А — до охлаждения; Б — после охлаждения; В — согревание коры.

Опыты с поочередным охлаждением вторых сомато-сенсорных зон коры обеих полушарий, а затем и разных по сенсорной принадлежности участков коры (соматической и зрительной) показали, что наблюдаемый нами при охлаждении коры эффект подавления ответов в ретикулярных структурах не лишает способности к ответной реакции сами ретикулярные нейроны, а реализуется через какие-то иные механизмы (рис. 10, 11). Недавно Buser с соавторами (17) опубликовал свои данные, весьма сходные с нашими.

Полученные нами факты позволяют сделать вывод, что каждая афферентная система обладает собственным корковым механизмом регуляции, обеспечивающим контроль за деятельностью ретикулярной формации в ответ на импульсы, приходящие по данной системе.

В сомато-сенсорной системе контроль за деятельностью так называемых неспецифических структур мозга осуществляет, по-видимому, вторая сомато-сенсорная зона коры.

Подводя итоги, нам хотелось бы высказать некоторые соображения, касающиеся функциональной значимости двойственного представительства сенсорных систем в коре больших полушарий. В самом деле, со времени открытия Е. Adrian (7) второй зоны представительства чувствительности в коре больших полушарий,

а затем и обнаружения аналогичной организации в других сенсорных системах этот вопрос неоднократно поднимался (45, 34).

Анализ данных литературы показывает, что существуют значительные различия в отношении как функциональной организации обеих сомато-сенсорных зон, так и эффектов их раздельной стимуляции и экстирпации.

ции. Хорошо известно, что в отличие от первой сомато-сенсорной зоны вторая зона значительно меньше по размерам, афферентные системы представлены в ней более плотно и значительно шире перекрывают друг друга. Информация поступает в нее как с контра-, так и с ипсилатеральной половины тела, а латентный период вызванных потенциалов в ней даже на несколько миллисекунд меньше, чем в первой зоне. В лаборатории, руководимой Mountcastle (13, 18, 19), было показано, что вторая сомато-сенсор-

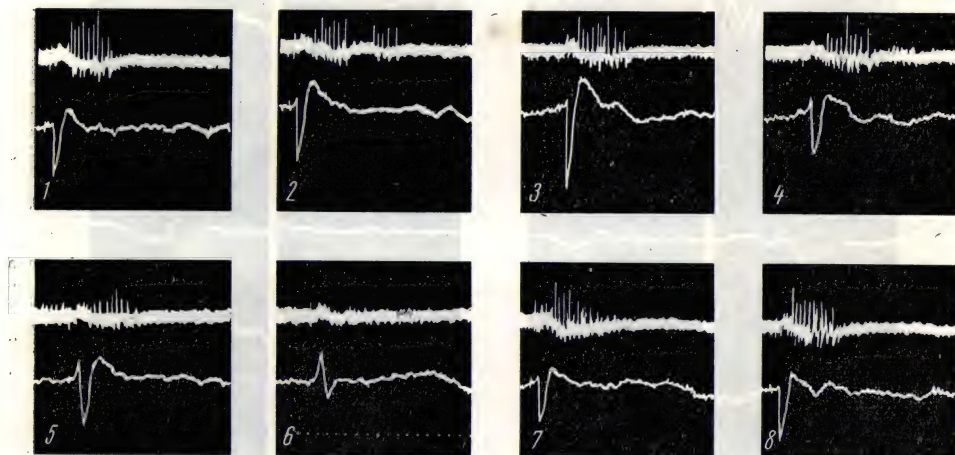


Рис. 9. Изменения ответной активности нейронов срединного центра таламуса при охлаждении проекционной коры.

Верхняя кривая—срединный центр таламуса; нижняя кривая—II сомато-сенсорная зона коры. 1—до охлаждения; 2—6—охлаждение; 7—8—согревание коры.

ная зона значительно отличается от первой и по нейронному составу. Если в первой зоне обнаружены нейроны, почти исключительно реагирующие только на раздражения определенной сенсорной модальности из строго локальных небольших участков тела, то во второй зоне, особенно в задних ее отделах, до 20% нейронов оказываются модально и место неспецифичными, т. е. реагируют на раздражения различной сенсорной модальности от больших рецепторных полей.

Простое сопоставление результатов, полученных Segundo, Naquet и Buser (42); Kaada и Johannessen (30); Segundo, Arana и French (42), Fangel и Kaada (24), показывает, что вторые сенсорные поля коры входят в состав зон, стимуляция которых вызывает электрокорковую реакцию активации, так называемую реакцию внимания, или иначе ориентировочный рефлекс со всеми компонентами развернутой ориентировочной реак-

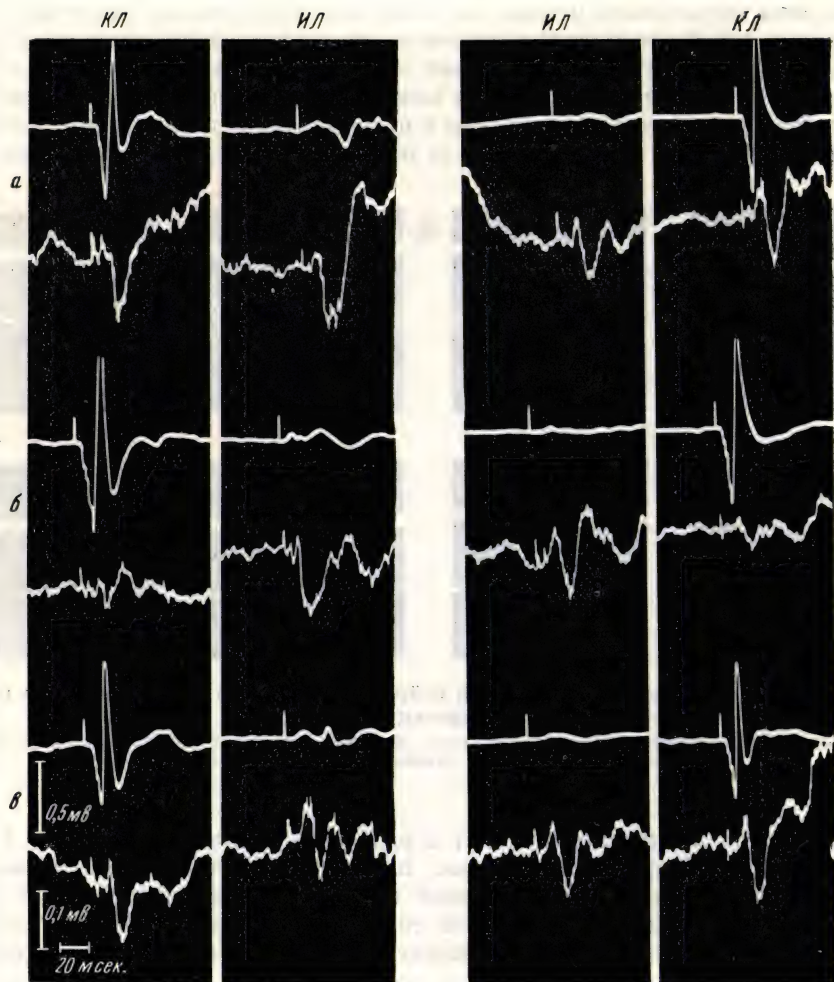


Рис. 10. Изменение потенциалов ретикулярной формации с контралатеральных нервов охлаждения II сомато-сенсорной зоны. Стимуляция pl. brachialis.

Верхняя кривая — I сомато-сенсорная зона; нижняя кривая — ретикулярная формация среднего мозга. а — до охлаждения; б — после охлаждения; в — восстановление ответов; КЛ — контралатеральный; ИЛ — ипсилатеральный.

ции. Эти реакции труднее получить при стимуляции первых зон. В настоящее время участие ретикулярной формации в таких реакциях, как например, ориентировочный рефлекс, обеспечивающих первичный анализ сенсорной информации, никем не оспаривается.

Очень интересными нам представляются также результаты, полученные еще в 1947 г. Allen (11), который обнаружил, что экстирпация II сомато-сенсорной зоны приводит к потере выработанной ранее дифференцировочной реакции, чего не наблюдается при экстирпации I зоны.

Подобные же результаты были получены недавно Tanaka (44) при экстирпации отдельных зон слуховой коры.

Имеется также ряд клинических данных о функциональных различиях между I и II сомато-сенсорными зонами коры (5).

Рассматривая полученные нами данные в свете этих фактов, можно предположить, что II сомато-сенсорная зона коры не участвует непосредственно в тонком дискриминативном анализе информации, как это принято считать в отношении I зоны, а регулирует деятельность нейронных элементов неспецифических структур ствола и таламуса, связанную с поступлением в эти структуры афферентной импульсации с соматических и висцеральных систем.

Кортикоретикулярные влияния, исходящие из проекционных зон II сомато-сенсорной коры, могут обеспечить участие ретикулярных структур ствола и таламуса в избирательных реакциях, связанных с приходом данной конкретной информации. Благодаря этому особенности данного комплекса раздражителей сами по себе определяют и специфический характер ответной деятельности ретикулярных структур. Тем самым «неспецифичность» в реакциях этих структур приобретает специфический для данного раздражителя характер.

Мы считаем, что в настоящее время имеются уже все основания для того, чтобы отказаться от представления о неспецифичности этих структур, о потере качественной специфики возбуждения в них и в связи с этим

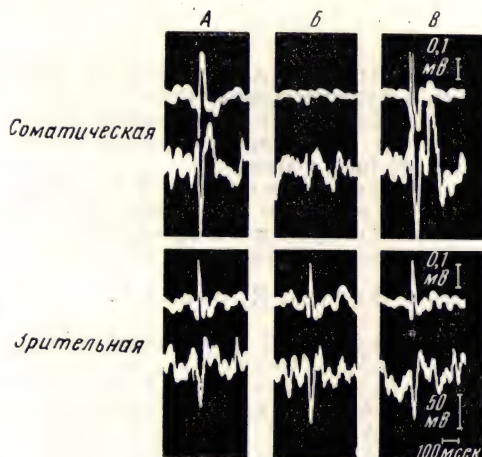


Рис. 11. Сохранение ответов на световую вспышку при охлаждении сомато-сенсорной коры.

Верхняя кривая — проекционные зоны коры; нижняя кривая — ретикулярная формация среднего мозга; А — до охлаждения; Б — после охлаждения; В — согревание коры.

отказаться вообще от самого термина «неспецифические, диффузные системы». Медиальные ядра таламуса и особенно срединный центр было бы правильнее назвать «вторичными переключающими системами».

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. Электроэнцефалографический анализ условного рефлекса. М., 1958.
2. Бродал А. Ретикулярная формация мозгового ствола. Анатомические данные и функциональные корреляции. М., 1960 (пер. с англ.).
3. Джаспер Г. Г. Современные представления о восходящем активирующем действии ретикулярной системы. Ретикулярная формация мозга (1958). М., 1962, стр. 286 (пер. с англ.)
4. Леонтович Т. А. В кн.: Структура и функция ретикулярной формации и ее место в системе анализаторов. М., 1959, стр. 91.
5. Пенфилд У., Джаспер Г. Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга человека. М., 1958 (пер. с англ.).
6. Adey W. R., Segundo J. P., Livingston R. B. J. Neurophysiol., 1957, 20, 1.
7. Adrian E. D. J. Physiol., 1940, 98, 16.
8. Albe-Fessard D., Gillett E. EEG. Clin. Neurophysiol., 1961, 13, 257.
9. Albe-Fessard D., Kruger L. J. Neurophysiol., 1962, 25, 3.
10. Albe-Fessard D., Rougeul A. EEG Clin. Neurophysiol., 1958, 10, 131.
11. Allen W. F. Amer. J. Physiol., 1947, 151, 325.
12. Amassian V. E., Devito K. V. J. Neurophysiol., 1954, 17, 575.
13. Andersson S. A. Acta physiol. scand., 1962, 52, suppl. N. 194.
14. Beller A. J., Gestring G. F., Purpura D. P. Amer. J. Physiol., 1957, 189, 137.
15. Bremer F., Terzuolo C. Arch. int. physiol., 1952, 60, 288.
16. Brodal A. EEG Clin. Neurophysiol., 1959, 11, 368.
17. Buser P., Bruner J., Sindberg R. J. Neurophysiol., 1963, 26, 677.
18. Carreras M., Andersson S. A. J. Neurophysiol., 1963, 21, 1, 100.
19. Carreras M., Levitt M. Microelectrode analysis of the second somatosensory cortical area in the cat. Fed. Proc., 1959, 18, 24.
20. Collins W. H., O'Leary J. L. EEG Clin. Neurophysiol., 1954, 6, 619.
21. Fangel C., Kaada B. R. EEG Clin. Neurophysiol., 1960, 12, 575.
22. French J. D., Hernandez-Peon R., Livingston R. B. J. Neurophysiol., 1955, 18, 74.
23. Jasper H. H. EEG Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 405.
24. Jasper H. H. In: Brain Mechanisms and Consciousness a. Sumposium Blackwell. Oxford, 1954, p. 374.
25. Jasper H. H. EEG Clin. Neurophysiol., 1959, 11, 372.
26. Jasper H. H., Ajmone-Marsan C., Stoll J. Amer. Med. Assoc. Arch. Neurol. Psychiat., 1952, 67, 155.
27. Hernandez-Peon R., Hagbarth K. E. J. Neurophysiol., 1955, 18, 44.
28. Hernandez-Peon R., Lavin A., Alcocer-Cuaron C., Marcellin J. P. EEG Clin. Neurophysiol., 1960, 12, 41.
29. Ingvar D. H., Hunter J. Acta physiol. scand., 1955, 33, 149.
30. Kaada B. R., Johannessen N. B. EEG Clin. Neurophysiol., 1960, 12, 567.
31. Koizumi K., Ushiuama I., Brooks C. Am. J. Physiol., 1959, 158, 1.

32. McCulloch W. S., Graf C., Magoun H. W. J. Neurophysiol., 1946, 9, 127.
33. Moruzzi G., Magoun H. W. EEG Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 455.
34. Nakahama H. Int. Rev. Neurobiol., 1961, 3, 187.
35. Neimer W. P., Jimenez-Castellanos J. J. Comp. Neurol., 1950, 93, 101.
36. Olszewski J. In: Brain mechanisms and consciousness. Oxford, 1954, 54.
37. Rose J. E., Woolsey C. N. EEG Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 391.
38. Rossi G. F., Brodal A. J. Anat., 1956, 90, 42.
39. (Scheibel M., Scheibel A.) Шайбель М. Е., Шайбель А. Б. Структурный субстрат интеграции ретикулярной сердцевины ствола мозга. Ретикулярная формация мозга. М., 1962 (пер. с англ.).
40. Scheibel M., Scheibel A., Mollica A., Moruzzi G. J. Neurophysiol., 1955, 18, 309.
41. Segundo J. P., Arana R., French J. D. J. Neurophysiol., 1955, 12, 601.
42. Segundo J. P., Naguek K., Buser P. J. Neurophysiol., 1955, 18, 236.
43. Starzl T. E., Taylor C. W., Magoun N. W. N. J. Neurophysiol., 1951, 14, 479.
44. Tanaka M. Jap. J. Physiol., 1963, 13, 33.
45. Woolsey G. N. In: Biological and Biochemical Bases of Behavior. Ed. H. E. Harlow and C. N. Woolsey, University of Wisconsin Press, 1958, p. 63.

ПРИНЦИПЫ И ПУТИ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПОДКОРКОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Н. П. БЕХТЕРЕВА

*Институт экспериментальной
медицины АМН СССР
(Ленинград)*



Конечной целью многих экспериментальных исследований является получение материалов, которые в той или иной форме могли быть использованы для суждения о закономерностях жизнедеятельности здорового и больного человека.

Несомненно, что огромное большинство экспериментальных данных, особенно общебиологического значения, может быть учтено в этом отношении. Изучение некоторых особенностей деятельности человеческого мозга может проводиться только на человеке. В большей мере это относится к вопросу о нейрофизиологии и функциях подкорковых структур мозга человека.

Большое значение в изучении этого вопроса имеют попытки сопоставления детально исследованной клинической симптоматики с материалами

записи электрической активности мозга, полученной в специальных условиях наблюдения (5, 6, 10). В этих случаях патологоанатомическое дополнение может подтвердить или опровергнуть высказываемые заключения.

Электрофизиологические исследования мозга здорового и больного человека (в том числе и наблюдения в нейрохирургической операционной) представили материалы главным образом о состоянии, нейрофизиологических особенностях и функциях коры больших полушарий.

Penfield и Jasper (34) была показана возможность воспроизведения при электрическом раздражении коры ряда картин прошлого опыта. Кроме того, ряд работ (13, 15, 3, 16) посвящен изучению биоэлектрической мозаики коры мозга человека и ее динамики в течение нейрохирургических операций.

Интересные данные об электрофизиологических и функциональных особенностях глубоко расположенных образований мозга человека были получены при использовании погружных электродов во время широких нейрохирургических операций (44, 14) и при операциях с применением стереотаксической техники. В. Е. Майорчик (14) зарегистрировала биоэлектрическую активность ряда подкорковых ядер и показала динамику биоэлектрической активности коры мозга человека при механическом воздействии на подкорковые структуры. Hassler и Riehert (31) исследовалась функциональная анатомия бледного шара и вентролатерального ядра зрительного бугра при операциях по поводу гиперкинеза.

Особые возможности исследования глубоких структур мозга человека представили успешное развитие нейрофармакологии (в частности, «психофармакологии») и применение метода долгосрочных вживленных электродов, которые используются, как правило, в лечебных и диагностических целях. Однако в обоих этих случаях получение нейрофизиологических данных о соотношениях структуры и функции в головном мозгу является неотъемлемым компонентом исследования. При этом наряду с материалами о патологической нейрофизиологии и характеристике механизмов патологических процессов и реакций оказывается возможным получить данные, характеризующие структурно-функциональные отношения нормального мозга.

Специальный интерес приобретают нейрофармакологические исследования при пароксизмальных заболеваниях.

Внимание большого числа исследователей и практических врачей к изучению пароксизмальных заболеваний определяется в первую очередь нерешенностью основных вопросов патогенеза, широкой распространенностью этих заболеваний, более или менее значительным сходством с эпилепсией и отсутствием эффективных методов лечения.

Многовековая история исследования пароксизмальных заболеваний (до настоящего этапа развития нейрофармакологии и учения о неспецифических образованиях головного мозга) принесла достаточно полные описа-

ния характеристики их проявлений, но, к сожалению, не достигнуто существенных успехов в изучении патогенеза этих заболеваний, в силу чего эти исследования не обогатили нейрофизиологию. Лишь в самые последние годы были предприняты попытки использовать, главным образом для дифференцирования пароксизмальных эпилептических и неэпилептических заболеваний, фенотиазиновые производные (42), холино- и адренолитические препараты одновременно (12) и выдвинуты еще не всегда достаточно убедительные представления о роли дисфункции неспецифической ретикулярной формации в генезе по крайней мере некоторых из этих расстройств (29, 36, 41, 9, 11).

Успехи теоретической медицины открыли в настоящее время широкие пути исследования самых различных звеньев в цепи патологических реакций организма. Развитие фармакологии дает возможность, в частности, детально исследовать состояние и степень дисфункции неспецифических ретикулярных структур головного мозга с учетом их гетерогенности, наиболее полно изученной П. К. Анохиным, Ф. Брэдли и др.

Большинство современных нейрофизиологических и нейрофармакологических исследований свидетельствуют о наличии двух основных типов передачи влияний и отсюда — двух основных систем в головном мозгу — холинореактивной и адренореактивной (21, 26, 37, 2, 27, 22, 23). При этом предполагается, что адренореактивные системы представлены в стволе и в базальных отделах более рострально расположенных образований неспецифической ретикулярной формации.

Холинореактивные системы представлены более диффузно (23). Однако неоднородность этих последних систем и разнообразный арсенал активных в отношении холинергических систем препаратов позволяет в известной мере избирательно активировать или подавлять холинореактивные системы различных уровней головного мозга.

Естественно, указание на роль центральных механизмов в генезе пароксизмальных заболеваний определило целесообразность и необходимость изучения состояния и взаимодействия адренореактивных и холинореактивных систем мозга. Эти исследования в клинике целесообразны и законны, даже если и предположить, что упомянутые функционально-структурные звенья не являются единственно вовлеченными в патологический процесс образованиями.

Как известно, большинство циклических процессов в организме при нормальной его жизнедеятельности определяется деятельностью ретикулярных неспецифических его систем. Исследование роли этих образований в генезе пароксизмальных проявлений и с этой точки зрения также являлось вполне оправданным.

Некоторые механизмы пароксизмальных неэпилептических заболеваний, а в связи с этим и нейрофизиологические и главным образом нейрорепатологические особенности неспецифических систем ствола голов-

ного мозга оказалось весьма удобным изучить на примере болезни Рейно [исследования проведены нами совместно с В. В. Зонтовым (7)].

Воздействие на адренергические структуры или воспроизведение их эффекта производилось при использовании фенамина и фенаcetина. Влияние на холинергические образования осуществлялось с помощью нивалина, амизила и дифацила. Электроэнцефалограмма с применением различных типов триггерной и ритмической световой стимуляции записывалась до фармакологической пробы и после введения препарата через каждые 5—10 минут в течение часа. До и после введения указанных фармакологических препаратов регистрировалась динамика кожной температуры с 6—32 точек кожи рук, ног и лица.

Исследования очень многих показателей частных сторон проявлений заболевания не всегда себя оправдывают. Столетняя история изучения болезни Рейно явилась нагляднейшим примером этого положения. Мы начинали изучать эту болезнь также при учете самых различных показателей патологического процесса. Этот период был для нас полезным главным образом тем, что позволил ограничить, без ущерба для исследования, число необходимых параметров до указанных в настоящей работе.

В подавляющем большинстве наблюдений исходная биоэлектрическая активность у данной группы больных была отчетливо измененной. На электроэнцефалограммах наблюдались заостренные колебания, пики, устойчивая десинхронизация, низковольтные медленные волны, иногда несколько преобладающие в отведениях с электродов, расположенных по средней линии, изменение пространственного распределения альфа-ритма и вспышки распространенной высоковольтной активности, значительно варьирующие по амплитуде, продолжительности и составляющему компонентам. У каждого больного преобладали какие-то конкретные типы указанных изменений или, наоборот, выявлялись самые различные их сочетания.

Применение фотостимуляции в ритмическом и особенно триггерном варианте иногда вызывало уменьшение выраженности изменений на электроэнцефалограмме; чаще, однако, в этих условиях наблюдалось увеличение изменений биоэлектрических потенциалов. Предъявление триггерной стимуляции с различным отношением стимула к фазе мозговой волны вызывало преимущественно усиление явлений синхронизации или, наоборот, десинхронизации.

Используя двоянные вспышки, триггерную стимуляцию оказывалось возможным применять в «синхронизирующе-десинхронизирующем» варианте. В этих условиях, при применении стимуляции, на электроэнцефалограмме страдающих болезнью Рейно могло наблюдаться появление типичной эпилептиформной активности с частотой 4—5 в секунду (4).

Применение адренолитических веществ вызывало характерные биоэлектрические эффекты и напоминающие основные симптомы болезни

Рейно. Введение фенотиазиновых препаратов приводило к значительному урежению, а при длительном применении — нередко к исчезновению приступов, характеризующих заболевание.

Терапевтический эффект аминазина или ларгактила обнаруживал отчетливые корреляции с биоэлектрической активностью мозга. Положительный эффект препарата был наиболее отчетливым в тех случаях, когда на электроэнцефалограмме доминировал гиперсинхронный, умеренно заостренный альфа-ритм и нерезко выраженные вспышки распространенной активности.

В тех случаях, когда на электроэнцефалограмме преобладали частые и заостренные колебания, устойчивая десинхронизация или основной фон характеризовался распространенной низковольтной медленной активностью и выраженной пароксизмальной активностью, терапевтический эффект был менее выражен.

Анализируя эти материалы, можно было представить себе, что наиболее легко положительный эффект адренолитиков достигается тогда, когда функциональное состояние мозга отражает умеренно выраженные явления раздражения, зависящие от гиперактивности по крайней мере некоторых, предположительно адренергических активирующих структур и умеренные явления угнетения других, по-видимому, также активирующих неспецифических образований. Сложность достижения терапевтического эффекта при наличии у больных на электроэнцефалограмме острых и заостренных частых колебаний и десинхронизации определялась, вероятно, очень резко выраженной гиперактивностью адренергических или адренергических и холинергических активирующих структур. В этих условиях желаемый эффект мог быть достигнут при применении большой дозы адренолитического препарата или, как показали наши дальнейшие исследования, сочетанием его с препаратом центрального холинолитического действия.

Нечеткость эффекта или его слабая выраженность при исходном доминировании диффузной и пароксизмальной медленной активности определяется, по-видимому, относительной массивностью явлений угнетения в головном мозге, зависящих от гипофункции некоторых активирующих неспецифических образований.

Можно было себе представить, что в этих случаях для достижения желаемого эффекта целесообразно было бы уменьшить дозу аминазина или ларгактила и сочетать его с каким-то активирующим препаратом. Уточнение подобных вопросов было осуществлено в наших исследованиях с применением холинотропных веществ.

На электроэнцефалограмме под влиянием аминазина или ларгактила отмечалось уменьшение или исчезновение заостренных и острых колебаний, увеличение амплитуды и постоянства альфа-ритма и увеличение выраженности пароксизмальной, особенно медленной, активности.

Введение фенамина и фенатина вызывало эффект, также отчетливо коррелирующий с исходным фоном электроэнцефалограммы и обычно обратный тому, который наблюдался при применении фенотиазиновых препаратов. На электроэнцефалограмме под влиянием адреномиметиков наблюдалось некоторое снижение амплитуды биопотенциалов, увеличение частых колебаний и особенно усиление острых и заостренных форм активности.

Характерные изменения электроэнцефалограммы и клинической симптоматики наблюдались и при применении холинотропных веществ и особенно при применении амизила и инвалина.

У больных, на электроэнцефалограмме которых преобладали явления десинхронизации, а пароксизмальная активность была слабо выражена, положительный эффект наблюдался при введении амизила. Этот эффект был обусловлен, по-видимому, снижением тонуса стволовых холинергических неспецифических активирующих образований. Введение нивалина у этих больных приводило к резкому усилению местных и общих проявлений заболевания.

Если на электроэнцефалограмме, наоборот, доминировал гиперсинхронный заостренный альфа-ритм, более или менее выраженная дельта-, тетра- и пароксизмальная активность, положительный клинический эффект развивался при действии нивалина; амизил же вызывал отрицательный эффект.

Наряду с различиями общих и местных клинических эффектов при введении холинотропных веществ в зависимости от исходного состояния больного эти препараты вызывали сравнительно однотипные изменения биоэлектрической активности мозга. Так, амизил вызывал уменьшение заостренных и острых форм активности, усиление явлений синхронизации биопотенциалов и, в частности, увеличение медленных волн и вспышки, распространенной синхронизированной активности. Нивалин вызывал снижение амплитуды биопотенциалов, увеличение преобладающей частоты колебаний — типа явлений десинхронизации и ограничение вспышек распространенной синхронизированной активности.

На основании сопоставления клинических данных и материалов физиологических исследований была выдвинута схема эволюции изменений в головном мозгу при данном пароксизмальном заболевании. Центральным элементом этой схемы являются представления о важной роли дисфункции срединных активирующих неспецифических структур ствола головного мозга. Эта дисфункция характеризуется, как правило, повышением тонуса адренергических восходящих активирующих образований, причем тонус восходящих активирующих холинергических структур мог быть повышенным и пониженным и сравнительно мало измененным. Исследования позволили предложить типовые и индивидуальные варианты терапии заболевания, где ведущим компонентом лечения является воздействие с

помощью препаратов центрального адренотропного и холинетропного действия.

Проведенные исследования представили материалы и для анализа хотя бы некоторых возможных механизмов патологического полиморфизма биоэлектрической активности мозга человека. Этот полиморфизм может определяться одновременными, различными по степени выраженности разно направленными изменениями тонуса холинергических и адренергических неспецифических активирующих структур ствола головного мозга. Данное положение легко подтверждается при применении в условиях исходной полиморфной патологической активности у больных болезнью Рейно различных холино- и адренотропных веществ. В то же время эти же исследования подчеркнули многообразие изменений биопотенциалов коры при дисфункции активирующих неспецифических структур ствола головного мозга у человека.

Еще большие возможности для исследования глубоких структур мозга человека представляет метод вживленных электродов. Именно в этих условиях были получены наиболее тонкие и точные данные о нормальной и патологической нейрофизиологии и функции различных подкорковых структур и их отдельных элементов. Методические приемы подобных исследований в основном следующие: одновременная с электроэнцефалограммой запись вызванных потенциалов и вызванных реакций в различных физиологических условиях (засыпание, сон, спокойное бодрствование, активация внимания и т. д.) при применении раздражителей разных модальностей и фармакологических проб. В подобного рода наблюдениях представилась возможность изучить сложную структуру одновременных и последовательных перестроек биоэлектрической активности в различных отделах головного мозга в процессе осуществления нормальных и патологических реакций.

Диагностическое и лечебное применение вживленных электродов началось в конце 40-х — начале 50-х годов XX столетия, хотя авторы, использовавшие эту методику, ссылаются как на «начало ее» на запись биопотенциалов с глубоких отделов мозга при его ранении в 1946 г. (20). По существу, однако, это было «глубинное», но одномоментное отведение, имеющее мало общего с вживленными электродами.

В 1948 г. Pool ввел электроды в *n. caudatus* и *q. cingulatus* двух пациентов (35).

Вживленные электроды использовались в диагностике и лечении гиперкинезов, эпилепсии и психических заболеваний, а также в диагностике опухолей мозга, однако описаны случаи вживления электродов и у больных с некоторыми другими патологическими процессами. Вживление электродов осуществлялось в самые различные области супратенториального отдела мозга, а в ряде исследований описано вживление электродов не только супратенториально, но и субтенториально, в мозжечок.

В процессе исследований были получены не только положительные лечебные и диагностические результаты: удалось получить и ряд данных, заставивших по-новому взглянуть на некоторые, казавшиеся установившимися положения клиники и физиологии. В очень большой мере это относится и к биоэлектрической активности мозга человека.

Исследования показали первостепенное значение представленных материалов для уточнения некоторых важнейших вопросов генеза биоэлектрических потенциалов и физиологической сущности биоэлектрических явлений. В этих же условиях оказалось возможным изучение динамики нервных процессов в головном мозге человека, исследование значения и взаимоотношения различных структур глубоких отделов мозга, а также тонкая оценка изменений в них при самых различных воздействиях.

Особенно многочисленные исследования биоэлектрической активности у больных с вживленными электродами обнаружили интереснейшие особенности биоэлектрической мозаики расположенных относительно поверхностно и глубоких отделов мозга человека. Так, было показано, что наиболее четкий альфа-ритм может регистрироваться в затылочной доле на глубине 1,5—2,5 см от поверхности (38, 39, 40).

Характерная биоэлектрическая динамика обнаруживалась при чтении интересной книги, рассматривании сложной картины и т. д. (24).

Исследования с вживленными электродами выявили множественность источников альфа-, бета-ритма, ламбда-волн и т. д. в глубоких отделах мозга (20, 45).

Применение световой, звуковой и тактильной стимуляции у больных с вживленными электродами позволило изучить распределение вызванных потенциалов и их динамику в глубоких отделах мозга (38, 39, 40, 45, 28, 31, 17).

В процессе электрических воздействий через вживленные электроды у человека были воспроизведены различные, наблюдавшиеся ранее в эксперименте на животных электрофизиологические феномены (33), реакции типа «вовлечения» и «усиления» (24), появление типичных эпилептиформных комплексов «пик — волна» (32), эффект последствия и т. п.

Электрическая стимуляция приводила также к увеличению или уменьшению дискинезий (33), к различным изменениям мышечного тонуса и иногда к некоторым эмоциональным реакциям (38, 39, 18) и необычным ощущениям (43).

Первые исследования по лечебному и диагностическому применению вживленных электродов были начаты нами после длительной подготовительной работы 2 года назад (нейрохирурги А. Н. Орлова и С. Л. Яцук). В настоящем сообщении нет необходимости в связи с этим повторять наши данные о характеристике электрической активности в подкорковых структурах. Более целесообразно, по-видимому, остановиться на анализе

материалов об изменениях, развивающихся в глубоких структурах в процессе осуществления патологических и физиологических реакций, и о влиянии ряда глубоких структур на некоторые патологические и физиологические реакции, развивающиеся в коре головного мозга.

Наиболее выраженные и полиморфные изменения биопотенциалов наблюдались у больных с некоторыми формами эпилепсии. У больных

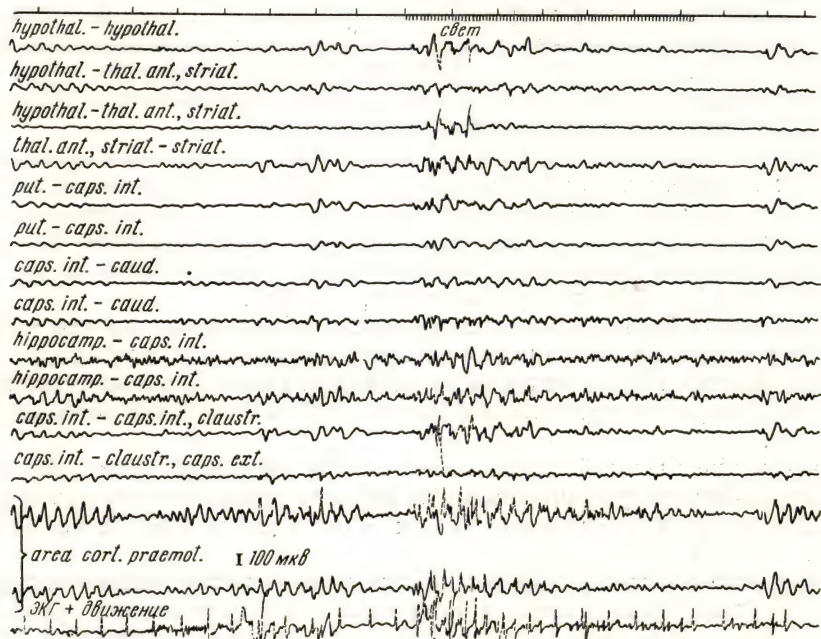


Рис. 1. Изменения биопотенциалов коры и глубоких отделов мозга больной Н. в период спонтанной и вызванной предъявлением ритмического света эпилептиформной двигательной активности.

с корково-подкорковым гиперкинезом и проявлением так называемой кожевниковской эпилепсии в период появления насильственных движений усиливалась эпилептиформная активность. Насильственные движения оказывались наиболее выраженными тогда, когда развивалась высоковольтная медленная или острая активность в гиппокампе, в передних неспецифических отделах зрительного бугра и нередко в ряде других глубоких структур мозга (рис. 1). Особенно постоянно и отчетливо изменения развивались в гиппокампе.

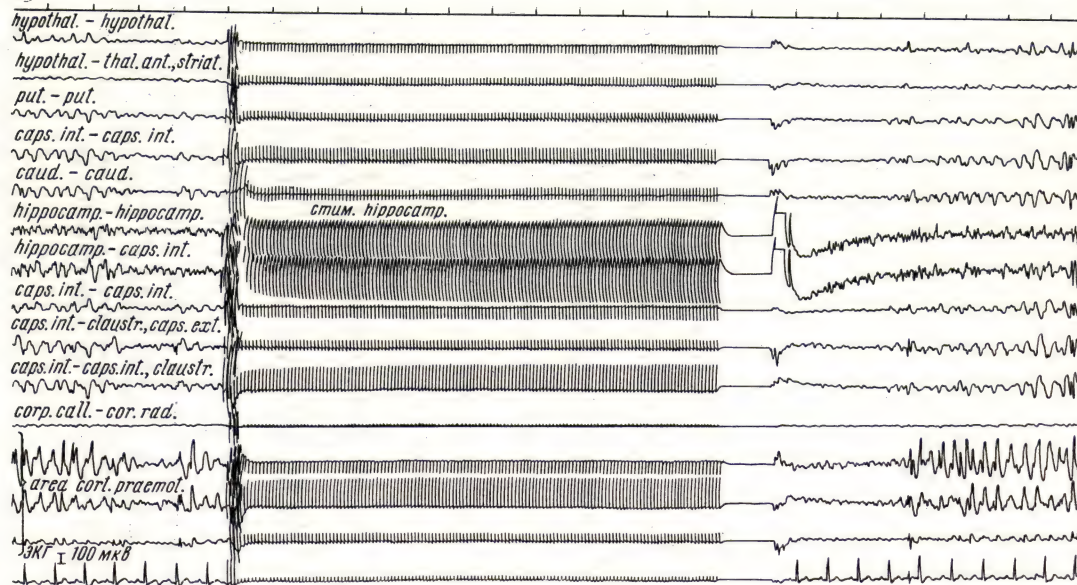


Рис. 2. Биоэлектрическая активность коры и глубоких структур мозга у больной Н. до и после стимуляции гиппокампа импульсами тока продолжительностью 0,5 мсек, частотой 10 импульсов в секунду и интенсивностью 0,2 мв. Непосредственно после стимуляции — короткий период значительно сниженного усиления, уменьшенного в связи со стимуляцией.

Электрическая стимуляция гиппокампа, передних отделов зрительного бугра, а иногда и некоторых других структур короткими слабыми импульсами тока вызывала кратковременное исчезновение эпилепти-

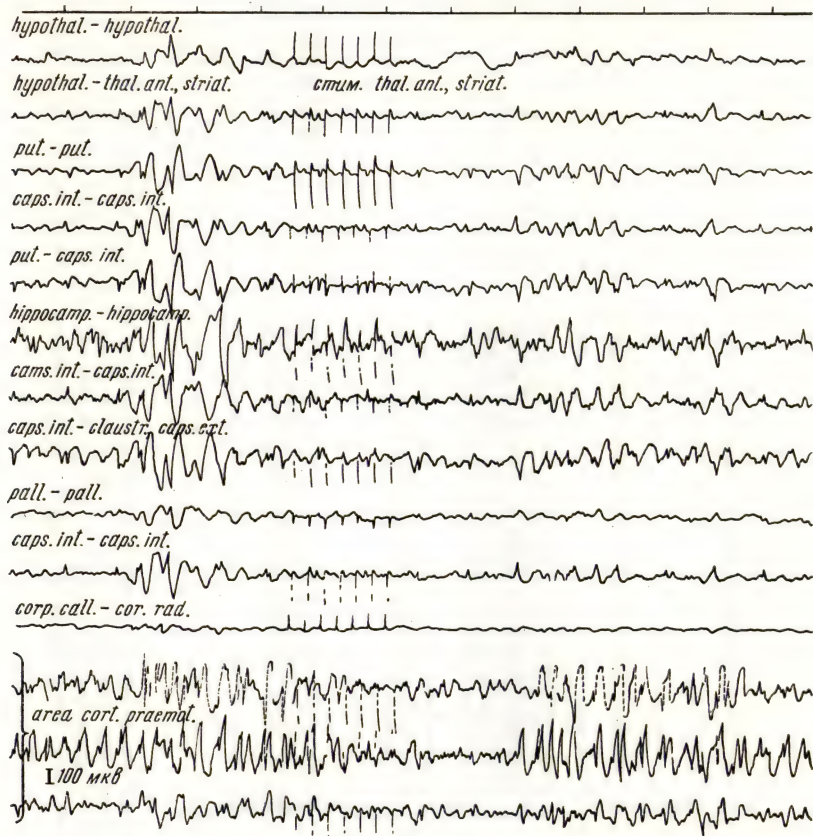


Рис. 3. Биоэлектрическая активность коры и глубоких структур мозга большой Н. до, во время и после стимуляции области переднего ядра зрительного бугра и непосредственной близости к полосатому телу. Параметры стимуляции: продолжительность импульса 0,5 мсек, частота 4 импульса в секунду, интенсивность 0,2 мв.

формной активности в коре (рис. 2—3). В области коркового электрода в этих условиях регистрировалась низковольтная частая активность. Интересно, что этот эффект в дальнейшем нередко воспроизводился спон-

танно (рис. 4). Такое спонтанное воспроизведение возникших при электрической стимуляции состояний наблюдалось и не только в отношении данного феномена.

Появление в результате электрической стимуляции гиппокампа острых волн и пиков в самом гиппокампе также сопровождалось исчез-

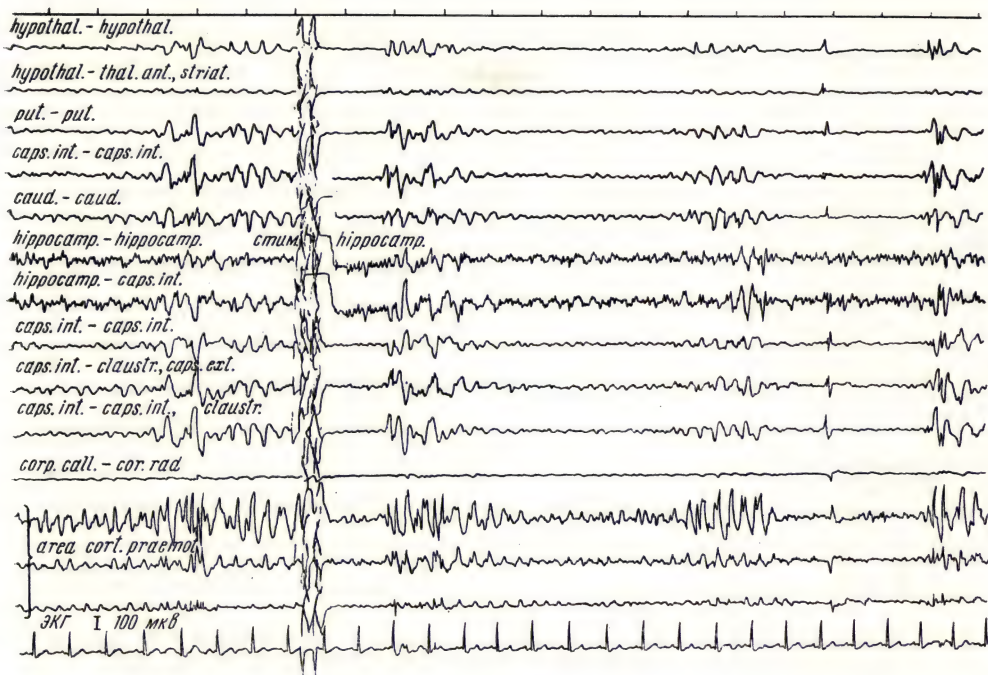


Рис. 4. Динамика биоэлектрической активности коры и глубоких структур после повторной стимуляции гиппокампа. Параметры стимуляции: продолжительность импульса 0,5 мсек, частота 2 в секунду; интенсивность 0,2 мв.

новением эпилептиформной высоковольтной активности или медленных волн в зоне эпилептогенного очага (рис. 5).

При раздражении ряда других глубоких структур эпилептиформная активность в коре также уменьшалась, однако иногда менее отчетливо, чем после стимуляции гиппокампа. Этот эффект мог наблюдаться после кратковременной вспышки острых и медленных волн (рис. 6). Взаимоотношения между медиальными неспецифическими структурами зрительного бугра и корой моторной области (с подлежащим белым веществом)

оказываются более простыми. В этих обеих областях изменения наблюдались однозначными. Выраженное уменьшение эпилептиформной активности в области медиальных структур зрительного бугра, развивающееся при приеме люминала, сопровождалось уменьшением эпилептиформной активности в моторной зоне коры и подлежащем белом веществе.

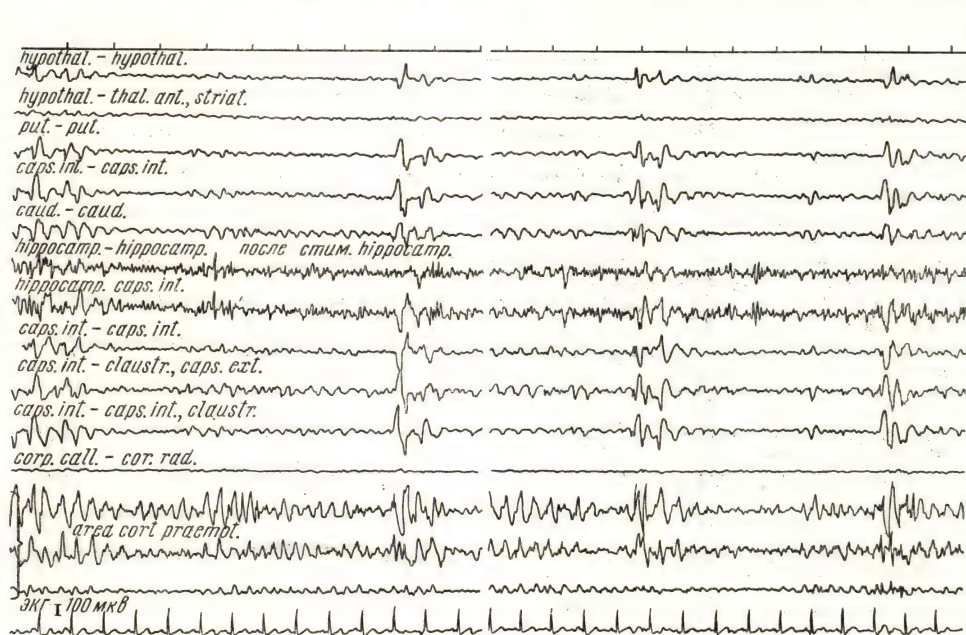


Рис. 5. Соотношение изменений биопотенциалов в коре и гиппокампе у больной Н., развившихся после многократной импульсной стимуляции гиппокампа.

Таким образом, предположительно можно сказать, что усиление возбуждения в гиппокампе, передних неспецифических ядрах зрительного бугра и некоторых других структурах приводит к снижению патологического возбуждения в коре.

Наблюдавшиеся перестройки характеризуют взаимодействие различных структур мозга. Они еще раз подчеркивают существование однотипных влияний на кору головного мозга с различных глубоких структур, а не только влияний какого-либо одного подкоркового участка на более или менее обширную область коры. Эти материалы открывают также возможность дистантных воздействий на кору в тех случаях, когда прямое хирургическое воздействие на данную область коры таит в себе реальную опасность стойких выпадений двигательных функций.

Исчезновение эпилептиформной активности могло развиваться иногда и после стимуляции через корковый электрод. Оно сочеталось со значительным угнетением активности как в области коркового электрода, так и в глубоких структурах мозга (рис. 7).

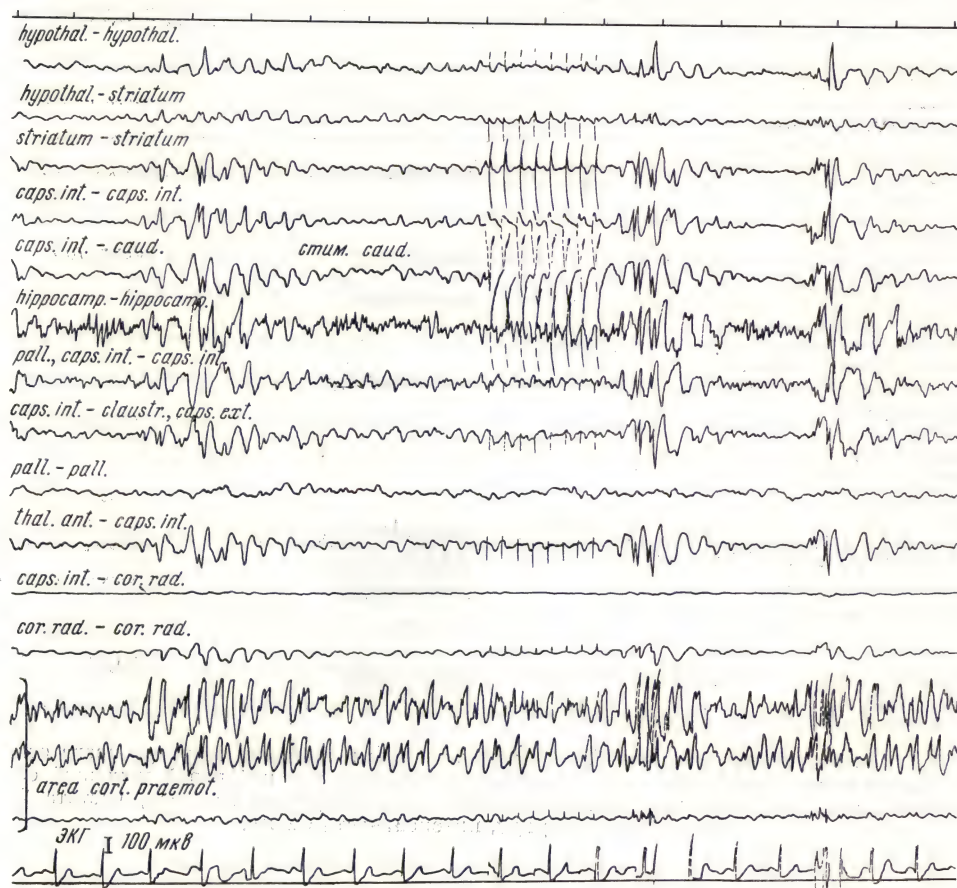


Рис. 6. Появление распространенных комплексов острых и медленных волн в глубоких структурах мозга при одновременном усилении острой активности в коре с последующим ее угнетением после стимуляции. Параметры стимуляции: продолжительность импульсов 0,5 мсек, частота 4 импульса в секунду, интенсивность 0,2 мв.

Наблюдения за биоэлектрической динамикой, насильственными движениями и изменениями мышечного тонуса показало первостепенную

роль параметров электрического раздражения в развивающемся эффекте. Так, сотрудник нашего отдела В. М. Смирнов наблюдал при раздражении одной и той же подкорковой структуры с достаточной степенью закономерности двигательные эффекты различной направленности.

Можно себе представить, что даже в очень ограниченных объемных пределах могут располагаться звенья различных по своему функциональ-

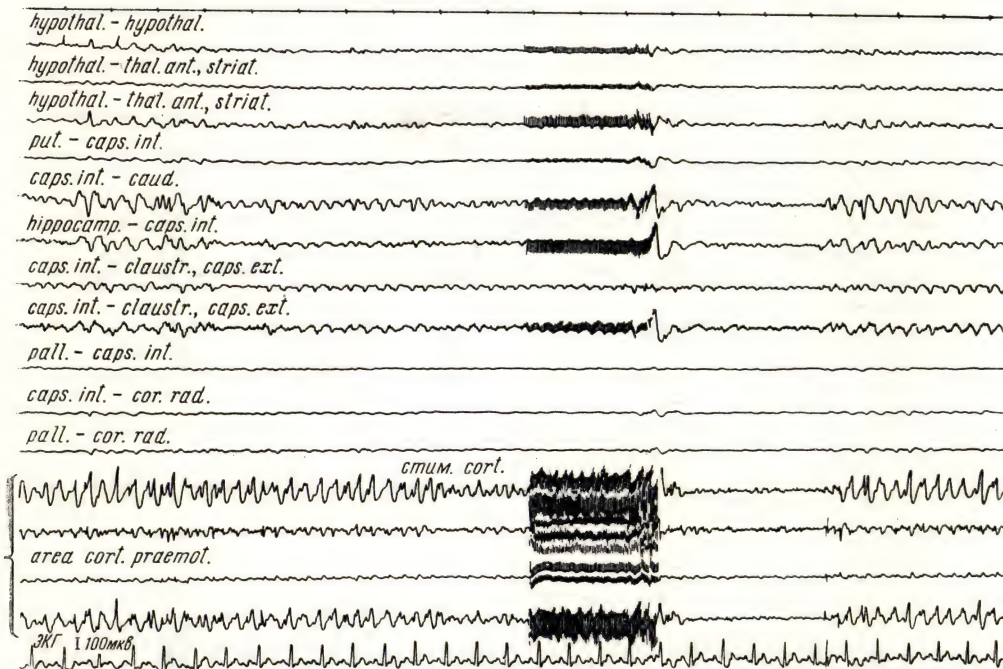


Рис. 7. Резкое общее угнетение биопотенциалов коры и глубоких структур после стимуляции через электроды, расположенные непосредственно под корой моторной области. Параметры стимуляции: продолжительность импульсов 0,5 мсек, частота 25 импульсов в секунду, интенсивность 0,2 мв.

ному значению систем или данная структура при различных режимах осуществляет различную для организма функцию.

При воздействии не только импульсного раздражителя, но и постепенно нарастающего постоянного тока на вентро-латеральное ядро зрительного бугра в непосредственной близости к ретикулярному ядру и, реже, на ряд других структур мозга в качестве побочного, но тем не менее

очень интересного эффекта удавалось наблюдать развитие эмоционально-психических отрицательных и положительных реакций (В. М. Смирнов). При этом отношение к отрицательным реакциям могло корректироваться больным, рассматривавшим их как элементы лечебно-диагностической процедуры. Положительные эмоциональные реакции могли создавать весьма стойкую положительно окрашенную реакцию больного по отношению к исследованию. Стимуляция этой области могла вызывать ощущения, квалифицируемые больными как появление чувства «легкости» («как будто гора с плеч свалилась»).

Изучение характера развивающихся при различных видах электрической стимуляции реакций позволяет уточнить также степень близости какой-либо структуры к ряду неспецифических образований мозга. Так, высказываемое J. Ganglberger (30) предположение о наличии неспецифических структур в бледном шаре нашло известное подтверждение и в наших наблюдениях: стимуляция бледного шара по крайней мере у двух из наших больных вызывала развитие зевания, вялости и состояния, близкого к дремотному (В. М. Смирнов). Вторичные вызванные ответы, регистрируемые с нижневнутренней области бледного шара (Р. Гомби), претерпевали характерные изменения при активации внимания. В этих условиях стабилизировалась положительная фаза ответов и увеличивалась отрицательная.

Анатомо-физиологические характеристики различных глубоких структур в последних наших исследованиях были достаточно достоверны за счет достигнутой с помощью электронно-вычислительной техники высокой точности расчетов стереотаксических координат. Применение электронно-вычислительной техники позволило также значительно уменьшить продолжительность и травматичность оперативного вмешательства.

Приведенный материал иллюстрирует возможность, открывающиеся для исследования различных глубоких структур мозга человека при применении средств нейрофармакологии и метода вживленных электродов. Первый и особенно второй приемы могут быть использованы лишь в лечебных и иногда в диагностических целях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адрианов О. С. Межкортикальные и таламо-кортикальные отношения в условнорефлекторной деятельности. Автореф. дисс. докт. М., 1963.
2. Аничков С. В. и Денисенко П. П. Холинолитики центрального действия и возможности их клинического применения. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. М., 1962, стр. 5—16.
3. Бехтерева Н. П. Биопотенциалы больших полушарий головного мозга при супратенториальных опухолях. М., 1960, стр. 187.
4. Бехтерева Н. П., Григорович К. А. и Зонтов В. В. Журнал невропатологии и психиатрии, 1963, т. 63, в. 5.

5. Бехтерева Н. П., Зимкин Н. В. и Усов В. В. О практическом и теоретическом значении распространенных синхронных высоковольтных медленных волн в картине биоэлектрической активности человека. Научная конференция Ленинградского общества физиологов, биохимиков и фармакологов, посвященная 40-й годовщине Великой Октябрьской социалистической революции. Тезисы докладов. Л., 1957, стр. 15—16.
6. Бехтерева Н. П., Зимкин Н. В. и Усов В. В. Сборник научных трудов по хирургии и нейрохирургии, посвященный 50-летию деятельности проф. В. Н. Шамова. Л., 1958, стр. 322—336.
7. Бехтерева Н. П. и Зонтов В. В. Болезнь Рейно, 1963 (рукопись).
8. Бехтерева Н. П., Грачев К. В., Орлова А. Н., Яцук С. Л. Журнал невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова, 1963, 1.
9. Вейн А. М. и Латаш Л. П. Пароксизмальные гиперсомнии. В кн.: Периодические пароксизмальные нарушения в неврологической клинике. М., 1963, стр. 41—71.
10. Зимкина А. М. Труды ЛИЭТИН, в. 7. Нейрофизиологические исследования. Л., 1961.
11. Ильина Н. А. В кн.: Периодические и пароксизмальные нарушения в неврологической клинике. М., 1963, стр. 119—126.
12. Кассиль Г. Н. В кн.: Периодические и пароксизмальные нарушения в неврологической клинике. М., 1963, стр. 98—110.
13. Корейша Л. А. и Майорчик В. Е. Вопросы нейрохирургии, 1949, XIII, 2, стр. 3—10.
14. Майорчик В. Е. Автореф. дисс. докт., 1961.
15. Майорчик В. Е., Егоров Б. Г. и Никитина М. А. Проблемы современной нейрохирургии, 1957, 1, 63—72.
16. Овнатанов Б. С. Автореф. дисс. канд., 1961.
17. Ajmone Marsan C. and Van Buren J. *Excerpta Med.*, 1961, 37, 79—80.
18. Becker H. C. and Peacock S. M. Jr. Subcortical stimulation techniques. *Studies in Schizophrenia*, 1954, p. 201—234.
19. Bickford R. G. *Excerpta Med.*, 1961, 37, 78—79.
20. Bickford R. G. and Cairns H. C. Cit.: Henry W. Woltman. *Proc. Ataff Meet.*, Mayo Clin., 1953, 28, 6, 145—147.
21. Bonvallet M. P., Dell P. et Hiebel G. R. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 1, 119—114.
22. Bradley P. B. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1953, 5, 471.
23. (Bradley P. B.) Брэдли Ф. Б. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., 1962, стр. 119—141.
24. Chatrian G. E. *Excerpta Med.*, 1961, 37, 65—67.
25. Courville S., Walsh J., Cardeau S. P. *Science*, 1962, 30, 973—974.
26. Dell P., Bonvallet M. *Ann. Rev. Physiol.*, 1956, 18, 303—308.
27. Domino E. F. In: Reticular formation of the brain. H. Ford Hospital International Symposium, 1958, p. 825.
28. Ervin F. R. and Mark V. H. *Arch. Neurol.* (Chicago), 1960, 3, 368—380.
29. Fildisevski P. *Excerpta Med. Intern. Congr. ser.*, 1961, 37, 133—134.
30. Ganglberger J. A. *Excerpta Med.*, 1961, N 37, 72—73.
31. Hassler R., Riechert T. Wirkungen der Reizungen und Koagulationen in den Stammganglien bei stereotaktischen Hirnoperationen. *Der Nervenarzt*, 32. Jahrgang, 3. Heft, März 1961, S. 97—109.
32. Heath R. G., Peacock S. M. Jr., Monroe R. R. and Miller Jr. Electroencephalograms and subcorticograms recorded since the June 1952 meetings. *Studies in Schizophrenia*, 1954, p. 573—608.
33. Housepian E. M., Pool J. L., Goldenson E. S. and Purpura D. P. *Excerpta Med.*, 1961, 37, 73—74.

34. Penfield W. a. Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston, 1954.
35. Pool J. L. 1948. Cit.: Bengochea, Sachs and Llewellyn. Studies in Schizophrenia, 1954, p. 134.
36. Roth B. Excerpta Med. Intern. Congr. ser., 1961, 37, 132—133.
37. Rothballer A. B. EEG Clin. Neurophysiol., 1956, 8, 603—621.
38. Sem-Jacobsen C. W. Excerpta Med., 1961, 37, 81—82.
39. Sem-Jacobsen C. W., Bickford R. G., Petersen M. C., Dodge H. W. Depth distribution of normal electroencephalographic rhythms. Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 1953, 28, 6, 156—161.
40. Sem-Jacobsen C. W., Petersen M. C., Dodge H. W., Lazarte J. A., Holman C. B. Electroencephalographic rhythm from the depth of the parietal, occipital and temporal lobes in man.
41. Smyth V. O. G. a. Winter A. L. Excerpta Med. intern. congr. ser., 1961, 37, 136—137.
42. Uzonov N. Excerpta Med. Intern. Congr. ser., 1961, 37, 143—144.
43. Van Buren J. M. J. Neurosurg., 1961, 18, 273—288.
44. Walter W. G. a. Dovey V. J. Lancet, 1946, 250, 5—9.
45. Walter W. G. and Crow H. J. Excerpta Med., 1961, 37, 85—87.

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АНАЛИЗАТОРОВ В ПРОЦЕССЕ ВОСПРИЯТИЯ РАЗДРАЖЕНИЙ

П. Г. СНЯКИН

*Институт нормальной
и патологической физиологии
АНН СССР (Москва)*



Представленные в данном сообщении материалы касаются некоторых закономерностей работы органов чувств, которые являются составной частью аналитической деятельности и процесса восприятия действий внешней среды на организм.

В настоящее время физиология органов чувств все больше используется при изучении медицинских дисциплин, так как органы восприятия являются лучшими физиологическими показателями нейродинамики целостного организма. Этому спору способствует широкое внедрение в медицину идей И. П. Павлова с их основным материалистическим принципом детерминизма.

Исследования последних десяти лет в области органов чувств, связанные с микроэнергетикой рецепторов, с химической характеристикой

рецепторных образований, с электрофизиологической характеристикой нервных структур на всем протяжении афферентного пути, электронная микроскопия органов чувств и пр. указывают на большие возможности в выяснении работы этих органов. Однако отдельно взятые исследования деталей и частных в любом из указанных направлений приводят исследователей к отходу от изучения органов чувств как целостной системы анализаторов, от изучения закономерностей высшей нервной деятельности, связанной с процессом восприятия. Только этим чрезмерным увлечением аналитизмом можно объяснить тот факт, что современные электрофизиологи органов чувств (Гартлайн, Гранит и др.) упорно стоят на позициях И. Мюллера, Юма и Маха. В этой связи за последние два года нам не раз пришлось выступать в печати по методологически важным вопросам: о настройке органов чувств и процессах восприятия, о сочетанности субъективных и объективных показателей в изучении физиологии органов чувств, о понятии анализатора и по вопросу о несостоятельности так называемого закона Рикко.

Всякая односторонность исследования биологических явлений естественно создает почву для агностицизма, а в области физиологии органов чувств ведет к искажению теории отражения как основы материалистической гносеологии.

Рефлекторные связи между рецепторными системами разных анализаторов основаны на биологических принципах родства сигнальной функции тех или других анализаторов. Такие связи осуществляются на всем протяжении центральной нервной системы, от коры больших полушарий головного мозга до спинного мозга включительно. Любой этаж центральной нервной системы, выявляя афферентные и эфферентные связи с периферическими рецепторными аппаратами, является соучастником в анализаторно-синтетической работе коры головного мозга.

Мы не раз отмечали, что отсутствие или искажение эффекторных проявлений рецепторов приводит к нарушению тонкой анализаторной функции. Так, нарушение рефлекторной настройки вкусовых рецепторных элементов языка сопровождается парагевзиями, когда чувствительность может быть очень высокой, а вкусовая дифференцировка при этом становится низкой. Отсутствие функциональной настройки сетчатки на световые раздражения приводит к снижению анализа, т. е. различительной способности зрительного аппарата.

В связи с этим возник ряд вопросов, которым мы уделили большее внимание за последние годы своей работы, так как они имеют не только физиологическое, но и большое клиническое значение. Так, например, когда физиолог или клиницист сталкивается с гиперестезией или с гипостезией любого органа чувств, то оказывается, что анализаторный процесс снижается в связи с нарушением рефлекторной настройки рецепторов. Данная настройка связана с явлением функциональной мобильности

рецепторов и может быть выражена количественно как показатель точного соотношения организма со средой и как показатель отклонения от нормы. Каждой меняющейся адекватной ситуации соответствует оптимум раздражения органа восприятия, который регулируется как местно, так и рефлекторно. Постоянная сменная активация и инактивация рецепторных элементов создают условия для их неустойчивости, для более точного анализа экстрараздражений и для постоянной физиологической готовности периферических приборов к восприятию.

Смена фаз активного и неактивного состояний отдельных рецепторных элементов неодинакова. Так, экспозиция палочек и колбочек сетчатки исчисляется несколькими минутами, терморецепторов — несколько больше, по данным Л. М. Куриловой (8, 9) — до 10 минут, а вкусовых элементов — десятками минут (6, 7). На это указывают и данные электрофизиологических наблюдений за одним вкусовым сосочком языка на протяжении нескольких часов, как было показано А. И. Есаковым и В. А. Филиным (5).

Для выяснения поставленных вопросов мы пользовались разными методическими средствами исследования (методы условных рефлексов, функциональной мобильности, определения порогов и электрофизиологический). Таким образом, рефлекторные взаимодействия анализаторов и центробежные влияния на эти системы исследуются нами на основании сочетания объективных и субъективных показателей.

По нашим данным, наиболее прочная связь в процессе восприятия существует между зрительным и кожно-температурным анализаторами. Надо полагать, что здесь имеется исторически обусловленное взаимное действие одного рецепторного аппарата на другой по принципу безусловного рефлекса с сопутствующими друг другу раздражителями (световым и тепловым).

Известно, что солнечное излучение доходит до земной поверхности в диапазоне, состоящем из небольшого участка ультрафиолетовых лучей с длиной волн 0,29—0,4 мк, несколько большего — видимых лучей с длиной волн 0,38—0,78 мк и огромного — инфракрасных лучей. Максимум лучистой энергии Солнца находится в области зелено-желтой части спектра, длины волн которой простираются между 0,5 и 0,6 мк. Переход красной области спектра в инфракрасную не резок, а поэтому данный участок лучистой энергии входит как часть в состав видимых и инфракрасных (тепловых) лучей и, таким образом, является раздражителем того и другого анализатора.

Максимум спектральной чувствительности глаза человека совпадает с максимумом лучистой энергии Солнца и относится к области спектра с длиной волны 0,55 мк, а в крайней красной области чувствительность значительно ниже. Для кожной терморецепции эта крайняя область видимого спектра является интенсивным раздражителем, особенно в близ-

кой с ней области коротких инфракрасных лучей, по данным Н. Н. Калинина, больше всего поглощается кожей, давая эффект наибольшего теплового действия. Характерно, что кривая распределения энергии в солнечном спектре радиации совпадает с кривой альбедо кожи. Только этим своеобразием солнечной радиации и можно объяснить естественное формирование двух видов рецепции.

На основании сказанного и учитывая закон смещения Вина $T_0 \cdot \lambda_{max} = K$, согласно которому длина волны, соответствующая максимуму излучения, находится в обратной пропорциональной зависимости от абсолютной температуры, можно сказать, что действие солнечного излучения, лампы соллюкс или лампы инфраруж должно давать несколько отличный эффект на терморецепторы кожи, поскольку количество энергии красных лучей будет относительно разное.

Таким образом, в силу естественной близости и связи действия видимых и тепловых лучей как раздражителей животных мир на ранних стадиях филогенеза не имел дифференцированных рецепторных систем. Лишь в процессе исторического развития животного мира произошло структурное обособление световых и термических рецепторных аппаратов. По-видимому, такая дифференциация произошла тогда, когда животный мир обогатился представителями теплокровных, но рецепторные системы сохранили прочную связь, которая не теряется даже у человека.

Физиологические и клинические исследования Л. М. Куриловой (9, 10, 11) показали следующее. Если производится тепловое действие на кожу с экспозицией в несколько минут, то полностью затемненный глаз настраивается на световую ситуацию путем демобилизации палочковых элементов. Подобная реакция хорошо определяется по показателям мобильности и уровня чувствительности сетчатки. При выравнивании энергетического действия различных тепловых раздражителей на кожу реф-

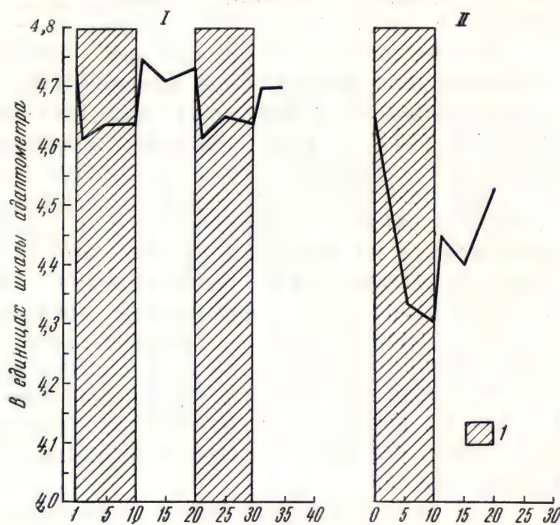


Рис. 1. Изменение уровня чувствительности темноадаптированного глаза при обогреве кожи прибором инфраруж (I) и лампы соллюкс (II).

По ординате — уровень световой чувствительности в условных единицах; по абсциссе — время в минутах. I — период обогрева.

латорная реакция сетчатки тем значительнее, чем ближе находится максимум излучения прибора к области видимых лучей. Например, состав лучистой энергии лампы соллюкс при действии на кожу спины вызывает демобилизацию палочковых элементов сетчатки значительнее, чем излучение нагревательного прибора инфракрасного (рис. 1). Другими словами, изолированная от прямого действия лучей сетчатка дифференцированно реагирует вместе с кожными терморецепторами на раздражение кожи.

Весьма интересно, что данный рефлекс сохраняется и тогда, когда температурное раздражение наносится на кожу конечности, потерявшей чувствительность в результате инсульта. Кстати, такое раздражение вызывает и рефлекторное изменение количества мобилизованных терморецепторных элементов здоровой стороны тела. Это говорит о сохранении функций чувствительности рецепторного прибора кожи и о наличии рефлекторной связи на субкортикальном уровне, где термоанализаторная деятельность на корковом уровне утрачена, но она опосредованно существует благодаря связи с одноименным рецепторным аппаратом кожи здоровой стороны и со зрительной системой. Правда, как показали в своих исследованиях Н. А. Суховская и Л. М. Курилова, сила такого рефлекса проявляется значительно слабее, чем у здорового.

Не менее интересным было выяснение вопроса проявления рефлекса с глаза на кожу, когда фоторецепторы глаза выступают в роли начального звена рефлекса, а терморецепторы кожи — в роли конечного эффекторного звена.

Этот вопрос возник свыше 5 лет назад, когда Л. М. Курилова обнаружила высокую мобилизацию тепловых терморецепторов кожи у людей, если исследования производятся в помещении с неизменной температурой, но в яркий солнечный день. Тогда это явление мы обозначили как прочный натуральный условный рефлекс. В настоящее время исследованиями Л. М. Куриловой и Т. М. Дмитриевой (12) выясняется наличие и характер подобного рефлекса. Он выражается в том, что световое действие на глаз или кожу вызывает рефлекторную демобилизацию холодовых рецепторов кожи, которая таким образом выявляет свою настройку на повышение температуры среды, хотя последняя фактически неизменна (рис. 2).

Таким образом, в процессе восприятия внешних раздражений разноименные анализаторные системы содружественно реагируют путем рефлекторных влияний друг на друга, что легко обнаруживается по уровню мобилизации их рецепторных аппаратов.

На протяжении многих лет мы изучаем рефлекторный процесс изменения числа активных вкусовых сосочковых элементов языка при раздражении интерорецептивных аппаратов желудка и кишок. Этот рефлекс мы называем гастролингвальным. Н. С. Зайко (6, 7) показала наличие градуальности ответов вкусовых рецепторов на различный объем (вес)

введенной в желудок пищи. Чем больше объем пищи, тем сильнее тормозящее действие на вкусовые сосочки языка, которые вступают в фазу демобилизации (инактивации) рефлекторно. Путем комбинирования количественных показателей пищевого субстрата уровень мобильности вкусовых элементов изменяется (рис. 3). Таким образом, и в этом случае имеется тонкая рефлекторная связь между разными анализаторными системами, где раздражение пищей интерорецепторов желудочно-кишечного тракта приводит к инактивации части вкусовых рецепторов языка в зависимости от силы раздражения интерорецепторов. В норме данный рефлекс проявляется весьма отчетливо.

Исследование состояния гастролингвального рефлекса у больных дает возможность судить не только о наличии заболевания, но и в какой-то мере о тяжести и течении болезни. Так, С. М. Будылина, проводя исследования больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки в терапевтической клинике проф. Е. Н. Артемьева, получила интересный материал. Оказалось, что самыми частыми нарушениями этого рефлекса бывают: снижение силы реакции (вплоть до отсутствия таковой на вкусовых элементах языка), инертность проявления рефлекторного действия при умеренной и малой мобильности вкусовых элементов, отсутствие действия отдельных компонентов пищи и т. п. Е. А. Щербина предпринял попытку классифицировать виды нарушений этого рефлекса. В настоящее время мы приступили к выяснению влияния гуморальных факторов на уровень мобильности вкусовых элементов языка (Р. С. Павлова).

Для выяснения физиологических механизмов рефлекторного взаимодействия анализаторных систем, процессов эфферентной регуляции рецепторов нами был широко использован и электрофизиологический метод исследования.

Осциллографическому анализу подвергнут вкусовой и терморецепторный аппарат лягушки. В качестве объекта наблюдения был взят язычный нерв, биоэлектрическая активность которого регистрировалась на осциллографе ОБ-2 или миокаатографе «Альвар».

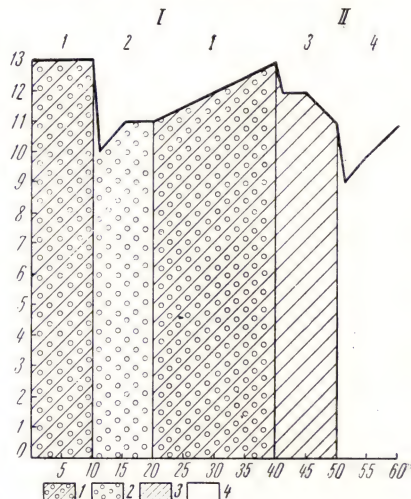


Рис. 2. Изменение функционального состояния холодового анализатора при различных условиях освещения глаз и кожи.

I — темная экспериментальная комната; *II* — при освещении лампой дневного света. По ординате — количество функционирующих холодовых рецепторов; по абсциссе — время в минутах. 1 — темновая адаптация зрительного анализатора и кожной поверхности; 2 — засвет глаз; 3 — засвет кожи; 4 — засвет глаз и кожи.

Изучение афферентной электрической активности вкусовых рецепторов языка лягушки при адекватном раздражении их вкусовыми растворами (3—5% NaCl, 0,025% хинин, 10% глюкоза и водопроводная вода) показало, что функциональная активность этих рецепторов находится под

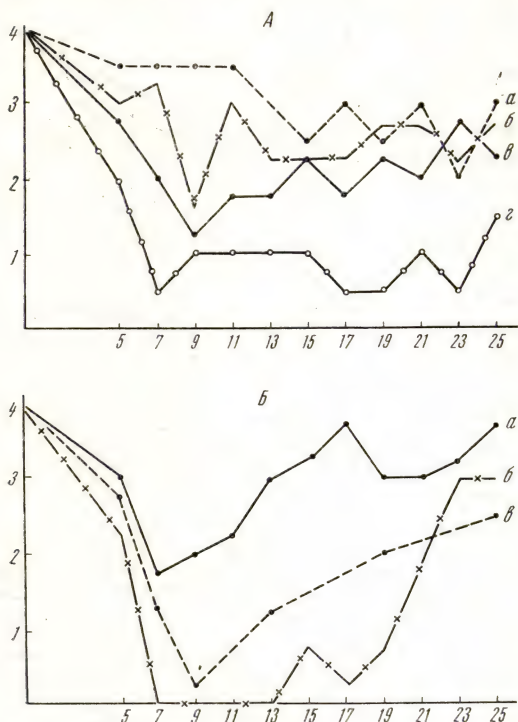


Рис. 3. Уровень мобилизации вкусовых рецепторов после приема пищи натошак.

А — разное количество хлеба: а — 10 г, б — 25 г, в — 50 г, г — 10 г; Б — разное количество: а — хлеб, б — мясо, в — рыба соленая. По ординате — количество функционирующих сосочков (среднее арифметическое), по абсциссе — время в минутах.

язык, где последний как бы получает от желудка «заказ» на усиление ресурсов вкусовой апробации, пока не произойдет насыщение желудка, после чего наступает рефлекторная демобилизация вкусовых элементов на 50% и более.

Факты изменения частоты афферентной импульсации язычного нерва при раздражении интерорецепторов имеют важное значение с той точки

регулирующим рефлекторным влиянием со стороны интерорецепторов желудка. Так, химическое (введение пептона) или механическое (растяжение стенок с помощью баллончика) раздражение интерорецепторов желудка вызывает отчетливое изменение как спонтанной активности рецепторов, так и активности, вызванной адекватными раздражителями. Такое влияние имеет рефлекторную природу, поскольку оно исчезает при удалении продолговатого мозга, а также при воздействии кокаина на поверхность желудка. Таким образом, и электрофизиологические данные подтверждают рефлекторное влияние желудка на рецепторы языка: началом рефлекторной дуги являются интерорецепторы желудка, а концом — рецепторные элементы языка.

Как видно из сказанного, имеется связь не только язык — центральная нервная система — желудок, но и обратная: желудок — центральная нервная система —

зрения, что они демонстрируют собой возможность регуляции деятельности воспринимающих аппаратов уже на уровне рецепторов.

Рассмотренные связи анализаторных систем (зрительной и кожно-температурной, вкусовой и интероцептивной) определены родством самой природы их биологического назначения, поэтому имеющаяся сопряженность их функций базируется на прочном безусловном рефлексе, хотя не исключена возможность усиления этих связей условнорефлекторными, приобретенными в процессе индивидуального развития. Что же касается высших анализаторов, таких, как слуховой и зрительный, то здесь осуществление связей базируется преимущественно на условнорефлекторном механизме. Так, опыт показал, что сочетание звукового тона с изменением световой ситуации приводит в дальнейшем к изменению мобильности сетчатки лишь при подаче звука. После образования такого условного рефлекса вырабатываются разные по тонкости звукового тона дифференцировки. Таким образом, зрительный рецепторный аппарат (сетчатка) может быть выразителем деятельности звукового анализатора (10).

Значительный интерес представляют для физиологии и клиники рефлекторные связи рецепторных аппаратов в системе одного анализатора. К таким фактам относится наличие прочной взаимообусловленности настройки сетчатки одного глаза в ответ на функциональные изменения сетчатки другого (рис. 4). Неизменно пребывающая в темноте сетчатка изменяет свою мобильность в том же направлении, в каком изменяется сетчатка, пребывающая при разной степени освещения. Эта прямая рефлекторная связь симметричных одноименных рецепторов настолько прочна, что по градуированному световому действию на один глаз можно определить реакцию другого. И наоборот, затемненный глаз рефлекторно, с малым латентным периодом меняет уровень мобилизации в соответствии с освещением другого глаза в несколько уменьшенной степени, чем при прямом действии света (1). Своеобразие нарушений в рефлекторных реакциях палочкового и колбочкового аппаратов нашла Г. М. Несрулаева, исследуя функциональную мобильность сетчатки при разных нозологических формах глазной патологии (сетчатки, увеального тракта и диоптрической системы). Это напоминает нам случаи, когда при ранении затылочной области — места зрительной проекции — мобильность сетчатки сохраняется, а при ранении околозатылочной и лобной зоны происходит утрата функциональной мобильности сетчатки.

Не менее отчетлива рефлекторная связь кожных терморецепторов одного участка тела с другим. Так, если заранее найти и отметить 10—20 терморецепторных точек на коже руки, то затем при температурном раздражении (охлаждение или обогрев) поверхности другой части тела соотношение числа активных и неактивных (временно утративших чувствительность) рецепторных элементов руки будет меняться в определенном

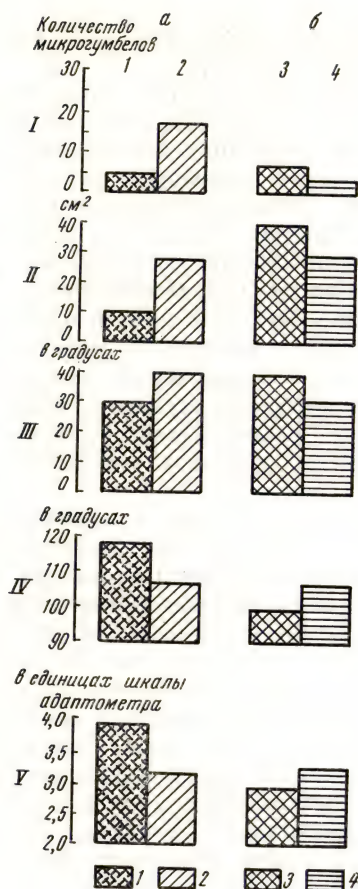


Рис. 4. Рефлекторная настройка сетчатки одного глаза на раздражения другого.

а — при темновой адаптации; *б* — при световой адаптации; *I* — микропробелы сетчатки; *II* — порог площади раздражения; *III* — границы хроматического поля зрения по горизонтальному диаметру; *IV* — границы ахроматического поля зрения по горизонтальному диаметру; *V* — световая чувствительность по порогу интенсивности. 1 — до засвета; 2 — после засвета другого глаза; 3 — до затемнения; 4 — после затемнения другого глаза.

направлении. Нагревание таких участков, как кожа спины, ноги или другой руки, всегда изменяет число холодowych рецепторных элементов исследуемой руки в сторону снижения. Например, если из отмеченных 15 холодowych рецепторных точек руки перед началом обогрева насчитывается 12 функционирующих и 3 неактивных, то в процессе локального обогрева спины функционирующих становится 7, а утративших чувствительность — 8. Последующее охлаждение этих участков, естественно, приводит к рефлекторной мобилизации холодowych рецепторов исследуемой руки, и число активных точек опять возрастает до исходного.

Характерно, что сила такого рефлекса зависит от интенсивности термораздражения и площади раздражаемого участка: чем больше интенсивность или площадь, тем значительнее рефлекторный эффект. Исследования Л. М. Куриловой показали, что такие закономерности весьма важны в поддержании теплового баланса тела, в субъективной оценке внешней температуры и имеют не только клиническое, но и гигиеническое значение.

Рефлекторные реакции терморепро-ров при очаговых воспалительных процессах нарушаются в зависимости от распространенности и глубины воспаления (2). Особенно значительные нарушения этих реакций наблюдаются при лихорадках. В таких случаях происходит искажение информации о внешнем температурном действии среды на кожу, и в результате возникает диссоциация не только в рефлекторной настройке рецепторов кожи, но и в сосудистой и потовой системах, участвующих в терморегуляции. Это происходит, по-видимому, в результате отсутствия центробежной настройки терморепро-ров, несмотря на сохранность нормальной чув-

ствительности кожи, что приводит в свою очередь и к нарушению взаимосвязи между терморцепторной, потовой и сосудистой системами (11).

О рефлекторных связях рецепторов в пределах вкусового анализатора говорят опыты А. И. Есакова (3, 4), который пользовался им предложенной экспериментальной моделью расщепленного языка лягушки. За несколько недель до опыта хирургическим путем язык расщепляется на две симметричные части, из которых одна служит рефлекторно реагирующим объектом, а другая используется для нанесения тех или иных раздражений.

В этих исследованиях было показано, что афферентный поток со вкусовых рецепторов может играть существенную роль в рефлекторной регуляции их электрической активности. В самом деле, адаптация одной половины языка к соли или воде приводит к изменению реакции вкусовых рецепторов другой половины на одноименный раздражитель, приводя, как правило, к снижению их электрической активности, как суммарной, так и за любую секунду разряда. Наибольшее тормозящее действие испытывают фазы максимальной активности (высокочастотная фаза), причем этот эффект и наступает раньше, чем он проявляется в низкочастотной фазе разряда. Динамика этих изменений представлена на рис. 5.

Таким образом, этот эффект носит характер настройки регулирования активности вкусовых рецепторов в зависимости от величины и характера афферентного притока и осуществляется при сохранности больших полушарий мозга.

Наряду с этим вкусовым рецепторам, лишенным связи с центральной нервной системой, присуще свойство мобильности, ранее обнаруженное нами на людях с помощью субъективной индикации.

На изолированном нервно-язычном препарате лягушки, на котором отдельные грибовидные сосочки раздражались с помощью стеклянной микрошпательки диаметром 70—80 мк, заполненной раствором соли (3,5% NaCl), было показано, что одиночный сосочек отвечает неодинаковой по характеру реакцией на один и тот же надпороговый раздражитель, наносимый через каждые 5—10 минут. Максимальный ответ сосочка (полученный от суммирования амплитуд импульсов за 2 секунды разряда) составил 7238 мкВ, а минимальный—210 мкВ.

Сопоставления величины ответов отдельного сосочка с уровнем спонтанной активности, характеризующей исходный фон электрической активности, поскольку отведение производится со всего нерва, дает возможность обнаружить ответы, не превышающие величину спонтанной активности. Это означает, что в определенные моменты времени вкусовой сосочек практически не отвечает на сверхпороговый раздражитель.

Длительность периода «молчания» для сосочка колеблется от 10 до 40 минут.

Длительность периода активности варьирует в пределах от 1 часа до 1 часа 40 минут. Такая периодика ответов рецепторов наблюдается в течение многих часов (рис. 6).

Обследование состояния группы сосочков (19 единиц) от кончика языка к корню показывает наличие разных по величине реакций на один

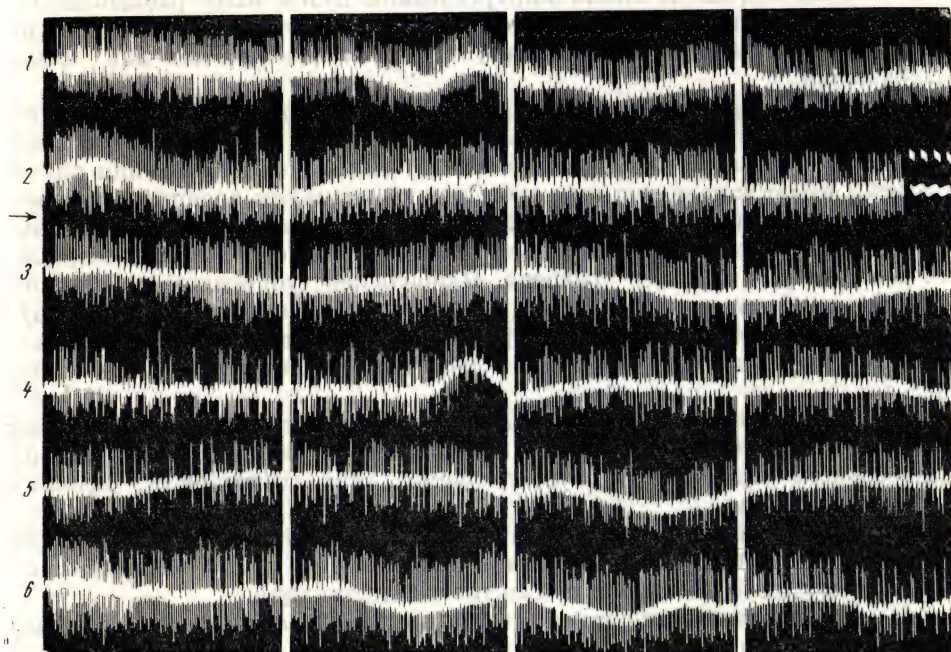


Рис. 5. Изменение афферентной электрической активности вкусовых рецепторов при раздражении водой в условиях адаптации контралатеральной половины языка лягушки.

1, 2 — исходный фон; в правом углу калибровочный импульс 100 мкв; 3, 4, 5 — афферентная импульсация на воду соответственно после 3, 6 и 9 минут адаптации контралатеральной половины языка; 6 — восстановление через 20 минут дезадаптации.

и тот же раздражитель. Эти данные ясно показывают, что рецепторным вкусовым элементам присуще свойство периодического изменения их функциональной активности. Вместе с тем эти данные заставляют смотреть на рецептивное поле языка как на сложную мозаику рецепторных элементов, характеризующихся разным порогом, разной степенью активности, постоянно переходящей от максимума к минимуму.

В настоящее время мы проводим исследования, направленные на выяснение интимных энзимохимических механизмов, лежащих в основе такой периодической активности вкусовых рецепторов. Получены предварительные результаты о возможной роли в работе вкусовых рецепторов такого высокоактивного азотистого основания, как гуанидин, а также важной роли системы ацетилхолин — холинэстераза. Так, например, А. И. Есаковым и Н. С. Зайко было отмечено, что гуанидин, будучи нанесен на рецепторные элементы языка (вкусовые сосочки), увеличивает экспозицию активного периода и способен переводить сосочки языка лягушки из неактивной фазы в активную. Таким образом, гуанидин резко сенситизирует вкусовые рецепторы к адекватному раздражителю; наряду с этим он усиливает их спонтанную активность.

Рассмотренные нами особенности функционирования различных рецепторных систем, где отмечена функционально меняющаяся топография чувствующей поверхности, делают понятной причину несостоятельности закона Рикко об обратной зависимости между интенсивностью раздражения и раздражаемой площадью рецептора

$$I \cdot S = K,$$

где порог раздражения принимается за константу. Наличие рефлекторной настройки рецепторов и является основной причиной несовпадения результатов Пипера и Пьерона с формулой Рикко.

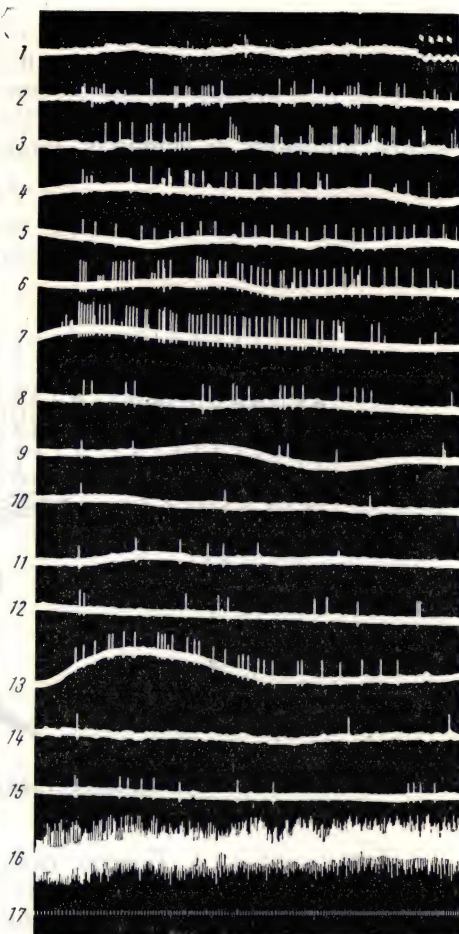


Рис. 6. Характер изменения биоэлектрической активности одиночного вкусового сосочка изолированного нервно-язычного препарата лягушки при действии одного и того же надпорогового раздражителя (3,5% раствор NaCl).

1 — спонтанная активность вкусовых рецепторов; в правом углу калибровочный импульс 100 мкв; 2—15 — ответы одиночного сосочка языка на надпороговый раздражитель через каждые 10 минут; 16 — общий ответ вкусовых рецепторов при орошении всей поверхности языка 3,5% раствором NaCl; 17 — отметка времени.

Представленная на рис. 7 схема ясно показывает, что при наличии одинакового квантового потока пороговое раздражение может быть подпороговым и надпороговым в зависимости от уровня мобилизации чувствительных элементов сетчатки. Вот почему мы считаем необходимым ввести поправку в формулу Рикко

$$I \cdot S_{(P-p)} = K,$$

где P — морфологическое количество рецепторных элементов,

p — количество нефункционирующих, демобилизованных рецепторных элементов.

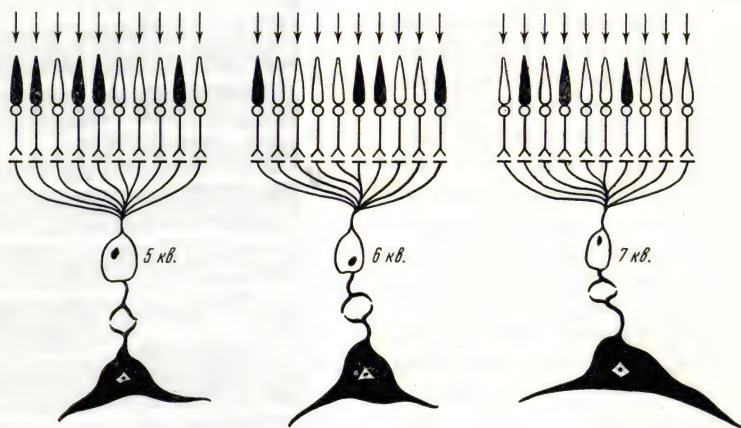


Рис. 7. Схема, иллюстрирующая явление мобильности.

Математик А. А. Бобров, специалист в области теории информации, заинтересовался явлением функциональной мобильности и произвел попытку математического выражения данного явления, которое несомненно имеет определенные закономерности в процессе восприятия раздражений.

В заключение следует сказать, что в деятельности органов чувств мы видим самые сложные взаимоотношения, которые направлены на максимальную точность оценки действия внешней среды. В результате такой осведомительной работы анализаторов обеспечивается не только точное поведение животных и человека, но и поддержание внутренних физиологических процессов организма.

Мы лишний раз убеждаемся в справедливости высказывания И. П. Павлова об уравнивании организма со средой, в основе которого лежит биологический принцип детерминизма; в правильности такого методологического направления, при котором используются разносторон-

ние пути исследования процессов живого организма, причем за основу берется синтетический метод изучения. Совокупность методологических средств создает более значительные возможности для понимания и оценки тех или иных явлений в организме. В физиологии анализаторов сочетание физиологических, клинических, физических, философских и других путей исследования является не только полезным, но и необходимым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова А. П. В сб.: Вопросы физиологии и патологии нервной системы. Труды Института нормальной и патологической физиологии. АМН СССР, 1962, 6, 68.
2. Биберман Я. М., Курилова Л. М. Стоматология, 1962, 2, 44.
3. Есаков А. И. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963, 8, 7.
4. Есаков А. И. В сб.: Физиология и патология нервной системы. Труды Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР, 1964, 7, 43.
5. Есаков А. И., Филин В. А. Физиологический журнал СССР, 1964, 50, 2, 169.
6. Зайко Н. С. Вопросы питания, 1961, 4.
7. Зайко Н. С. В сб.: Вопросы физиологии и патологии нервной системы. Труды Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР, 1962, 6, 66.
8. Курилова Л. М. Физиологический журнал СССР, 1961, 47, 8, 965.
9. Курилова Л. М. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963, 9, 17.
10. Курилова Л. М. Вопросы физиологии и патологии нервной системы. Труды Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР, 1962, 6, 68.
11. Курилова Л. М., Марткоплишвили. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963, 2, 31.
12. Курилова Л. М., Дмитриева Т. М. Особенности функционирования кожно-температурного анализатора при действии световых раздражений на глаз и кожу. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1964.
13. Снякин П. Г. Функциональная мобильность сетчатки. М., 1948.
14. Снякин П. Г. Метод функциональной мобильности в эксперименте и клинике. М., 1959.
15. Снякин П. Г. Физиологический журнал СССР, 1961, 47, 11, 1345.
16. Снякин П. Г. Вопросы физиологии и патологии нервной системы. Труды Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР, 1962, 6, 60.
17. Снякин П. Г., Курилова Л. М. Вестник АМН СССР, 1961, 5, 78.
18. Снякин П. Г., Есаков А. И. Вопросы философии, 1963, 2, 61.

К АНАЛИЗУ РОЛИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ СТВОЛА МОЗГА И ТАЛАМУСА В ОСУЩЕСТВЛЕНИИ СОННОГО И НАРКОТИЧЕСКОГО ТОРМОЖЕНИЯ У СОБАК В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

В. Д. РОЗАНОВА

*Институт нормальной
и патологической физиологии
АМН СССР (Москва)*



Исследования электрической активности коры мозга, проведенные в нашей лаборатории, показали, что имеются резкие различия в осуществлении естественного и наркотического сна у собак в различные возрастные периоды.

У щенков раннего возраста (от 1 до 18 дней) отсутствует суточный ритм смены дневного бодрствования длительным ночным периодом сна. Бодрствование характеризуется низкочастотной и низкоамплитудной активностью со средней частотой 8—11, 12—15 в секунду в различных областях коры. При переходе ко сну не наблюдается смены частотных и амплитудных характеристик. На электроэнцефалограмме не появляется веретен и сонных потенциалов типа дельта, как это имеет место у взрослых собак. Аминазин, блокирующий у взрослых восходящие активирую-

щие влияния, также не вызывает в раннем возрасте существенных по сравнению с бодрствованием изменений.

Введение снотворных и наркотических веществ (барбитуратов, морфина, хлоралгидрата, эфира) не обуславливает появления медленных, высокоамплитудных потенциалов.

При увеличении дозы барбамила до 35—50 мг/кг не возникает типичной для наркотического сна у взрослых энцефалографической картины. Электрическая активность у щенят раннего возраста при этом депрессируется и полностью исчезает задолго до прекращения деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой системы (рис. 1, А).

Отсутствие изменений электрической активности при переходе от бодрствования к естественному сну и обратно, отсутствие типичной для взрослых энцефалографической картины при действии снотворных и наркотических веществ, а также такого транквилизирующего и адренолитического вещества, как аминазин, позволило нашей лаборатории прийти к заключению о незрелости функции восходящей активирующей системы ретикулярной формации ствола мозга (7, 8, 9, 11, 14, 15, 16—29).

Начиная с возраста 18 дней у щенят значительно изменяется поведение во время бодрствования: возникает поза стояния и локомоции, обеспечивается установ-

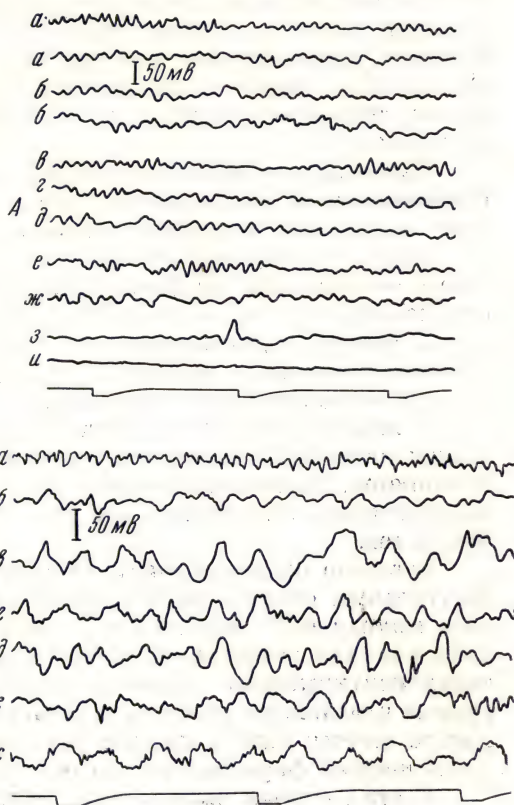


Рис. 1. Электроэнцефалограмма щенков различного возраста при бодрствовании, естественном сне и после введения различных наркотических веществ.

А — щенки 5—9 дней: а—а — бодрствование; б—б — естественный сон; в — после введения аминазина; г, д, е, ж — после введения наркотических доз барбамила, морфина, хлоралгидрата, эфира; з, и — после введения токсической дозы барбамила. Б — щенки 20—30 дней: а — бодрствование; б — естественный сон; в — после введения аминазина; г, д, е, ж — после введения наркотических доз барбамила, морфина, хлоралгидрата, эфира. Отметка времени в секундах.

ка тела для формирующейся деятельности дистантных реценкторов. В состоянии бодрствования наблюдается значительное учащение электрической активности (до 20 в секунду) по сравнению с ранним возрастом и меняется также характеристика сонного состояния. Впервые в этом возрасте при наступлении сна на электроэнцефалограмме начинают регистрироваться, веретена и дельта-ритм. При действии аминазина, барбитала, морфина, хлоралгидрата и эфира (при подкожном его введении в вазелиновом масле) также не появляются медленные высокоамплитудные потенциалы, типичные для этих же состояний торможения у взрослых животных (рис. 1, Б).

Каков механизм появления веретен и дельта-ритма при наступлении естественного и наркотического сна у взрослых собак и у щенков старших возрастных периодов, начиная с 18—20 дней?

Анализ изменений электрической активности на препаратах *encephale* и *serveau isolé*, по Bremer, показал, что существуют резкие различия ее в зависимости от возраста (17). Медленная высокоамплитудная активность, типичная для препаратов *serveau isolé* у взрослых, появляется впервые у щенков в возрасте 18—20 дней, т. е. в период появления сонного и наркотического торможения.

У щенков раннего возраста (от 1 до 16—18 дней) основная электрическая активность коры при перерезке на уровне задних двухолмий не изменяется, премезенцефальная же перерезка вызывает исчезновение электрической активности, как это имеет место при больших дозах барбитуратов.

Согласно представлениям Мэгюна, Джаспера и Бремера, исключение ростральных отделов ретикулярной формации ствола в условиях препарата *serveau isolé*, так же как и введение барбитуратов, снимает тонические влияния восходящей активирующей системы, как бы высвобождая таламокортикальную систему, вследствие чего на электроэнцефалограмме появляются веретена и дельта-ритм. Отсутствие последних на препарате *serveau isolé* у щенков раннего возраста указывает на незрелость ретикулярной формации ствола и неспецифических ядер таламуса.

В этих опытах было, кроме того, показано, что у щенков раннего возраста в условиях препарата *encephale isolé* не появляется высокочастотных ритмов.

В сериях исследований с применением звуковых, световых, болевых раздражений было установлено, что у щенков раннего возраста отсутствует реакция активации. Эта реакция не появляется также при действии адреналина и ацетилхолина (24).

Таким образом, незрелость функций ретикулярной формации ствола мозга и таламуса в раннем возрасте выражается не только в отсутствии сонного и наркотического торможения, но и в отсутствии механизмов активации корковых ритмов.

Впервые реакция десинхронизации на препарате *encephale isolé* и реакция активации при всех указанных воздействиях появляется у щенков в возрасте 18—20 дней в том периоде, когда появляется сонное и наркотическое торможение по типу взрослых собак.

Во время естественного сна у взрослых собак наряду с синхронизацией на электроэнцефалограмме в коре больших полушарий регистрируется электропозитивность (6). Установленное в нашей лаборатории состояние гиперполяризации коры во время естественного и наркотического сна было подтверждено Caspers и Schulze (37) и Г. Н. Сорохтиным (30). Понимание гиперполяризации коры во время наркотического сна Г. Н. Сорохтиным как выражения атонии нервных центров близко в трактовке сна Bremer (34, 35, 36) как функциональной диафференциации.

В нашей лаборатории гиперполяризация коры во время естественного и наркотического сна понимается как активный процесс, возникающий в порядке периелектротонического контраста в связи с образованием стационарной негативности в ядрах ретикулярной формации ствола мозга. О развитии негативности в стволе мы судили по появлению стадий парабноза по мере углубления хлоралгидратного наркоза. Прежде всего они появляются в ядрах рострального отдела ретикулярной формации среднего мозга, с которым связаны как восходящие активирующие, так и нисходящие облегчающие влияния на скелетную мускулатуру. Развитие парабнотического блока тестировалось путем раздражения центральных отрезков п. *retroceus* и п. *medianus* индукционным током различной частоты и силы. Регистрировались сокращения полусухожильной мышцы, дыхание и кровяное давление. На рис. 2 представлены уравнивательная (а), парадоксальная (б) и тормозящая (в) стадии надсегментарных центров регуляции тонуса скелетной мускулатуры у щенка 2 недель жизни.

При углублении хлоралгидратного наркоза вслед за блокированием рострального отдела ретикулярной формации появляются признаки развития парабнотического состояния ее на уровне варолиева моста. Об этом мы судили по появлению парадоксальных ответов при раздражении п. *lingualis* — ветви тройничного нерва, адресующемся в метенцефальную часть ретикулярной формации. Оптимальное раздражение—10 в секунду — вызывает более выраженные ответы, чем раздражение высокой частоты — 100 в секунду. В то время как ядра ретикулярной формации на уровне варолиева моста переходят в состояние блока, ответы ретикулярной формации бульбарного уровня сохраняют нормальные силовые и частотные отношения (рис. 3, а). Раздражение большей частоты вызывает более выраженные ответы вазомоторного и дыхательного центра, чем раздражения меньшей частоты. Двуглавая мышца передней конечности не отвечает на раздражение в связи с более ранним блокированием центров иннервации тонуса скелетной мускулатуры среднего мозга. В дальнейшем в ретикулярной формации варолиева моста появляются

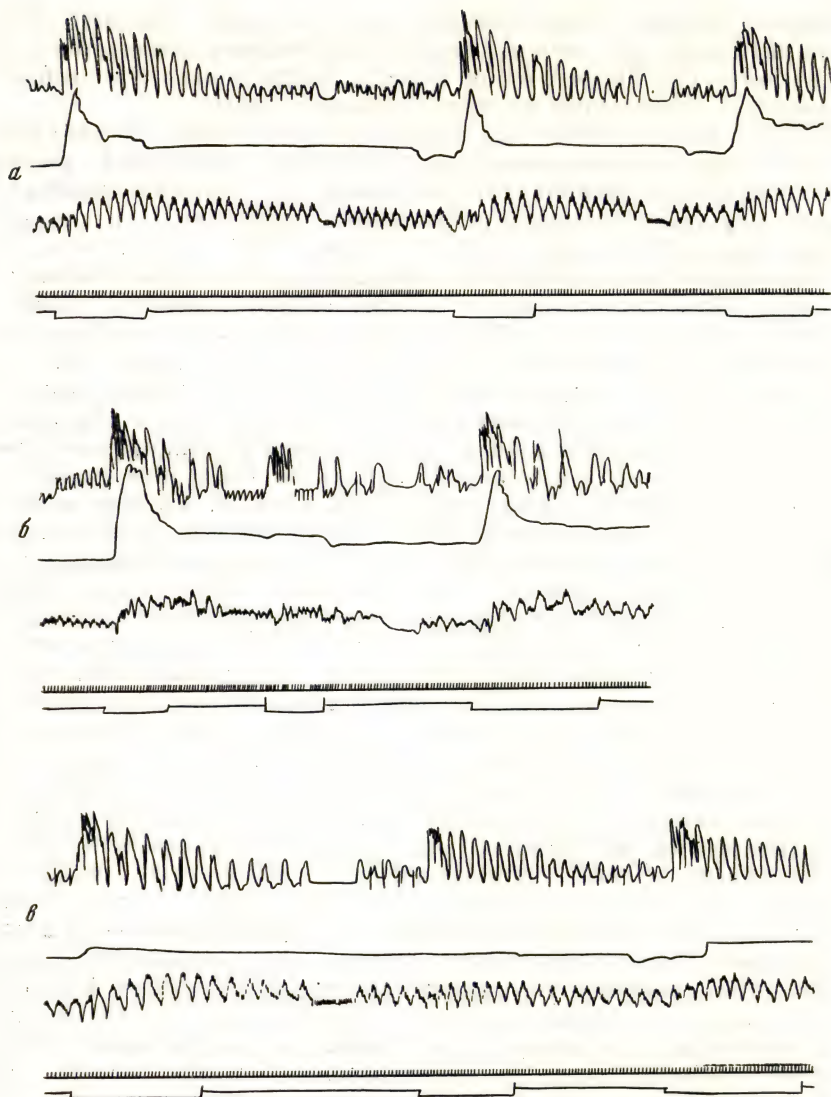


Рис. 2. Различные стадии хлоралгидратного наркоза.

а — уравнивающая; *б* — парадоксальная; *в* — тормозящая — щенок 2 недель жизни. Верхняя кривая — дыхание, вторая сверху — сокращения полусухожильной мышцы, третья — кровяное давление, четвертая — время в секундах, нижняя — отметка длительности частоты и силы раздражений (расстояние индукционных катушек 15 см). 1-е и 3-е раздражения с частотой 10 в секунду; 2-е — 100 в секунду.

признаки тормозящей стадии парабриоза. Даже оптимальное раздражение *n. lingualis* блокируется. Это соответствует той стадии наркоза, когда исчезает роговичный рефлекс. В это время центры продолговатого мозга проявляют признаки парадоксальной возбудимости при раздражении центральных отрезков *n. medianus* и *n. petoneus* (рис. 3, б). Интересно отметить, что в этом периоде наркоза наблюдается крик при раздражении

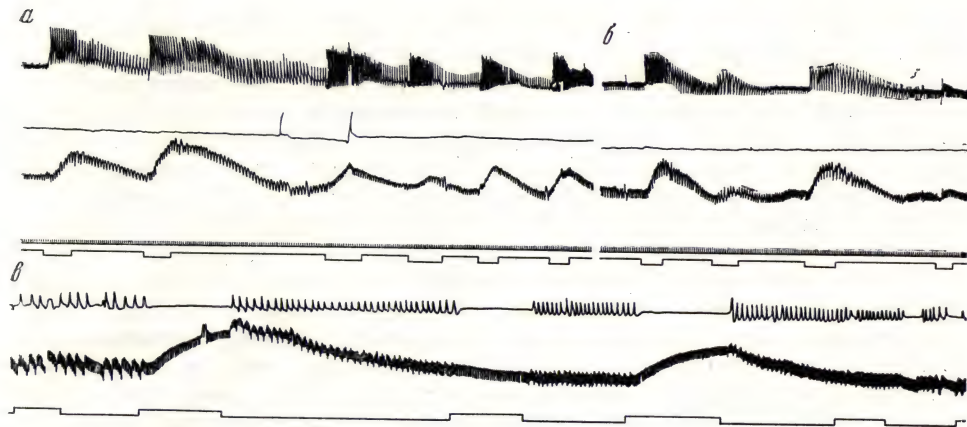


Рис. 3. Щенок 1 месяца через 3 минуты после внутривенного введения 100 мг/кг хлоралгидрата (а).

Верхняя кривая — дыхание, вторая сверху — сокращения *m. biceps brachii*, третья — артериальное давление, четвертая — время в секундах, нижняя — отметка длительности и частоты раздражения; б — обозначения те же, кроме линии второй, где регистрировались ответы полусухожильной мышцы *m. semitendinosus*; в — щенок 1½ месяцев через 1 час 20 минут после двукратного введения 200 мг/кг хлоралгидрата. Верхняя кривая — дыхание, вторая — артериальное давление, третья — отметка раздражения, четвертая — время в секундах. а) 1-е раздражение *n. med.* 10 в секунду; 2-е — 100 в секунду; 3-е — *n. ling.* 10 в секунду; 4-е — 100 в секунду; 5-е — 10 в секунду; 6-е — 10 в секунду; б) 1-е раздражение *n. petoneus* 10 в секунду; 2-е — 100 в секунду; 3-е — 10 в секунду; 4-е — 100 в секунду; в) 1-е раздражение *n. ling.* 10 в секунду; 2-е — *n. Vagus* — 10 в секунду; 3-е — 100 в секунду; 4-е — 10 в секунду; 5-е — *n. petoneus* 10 в секунду.

редкой частоты и уменьшение его и даже исчезновение при более сильном и частом раздражении. Затем следуют токсические стадии наркоза, когда ответы вазомоторного и дыхательного центров при раздражении *n. lingualis*, *n. petoneus* и *n. medianus* полностью блокируются, а при раздражении центрального отрезка вагуса приобретают парадоксальный характер (рис. 3, в). Затем исчезают и эти ответы. Наступает тормозящая стадия для центров продолговатого мозга, близкая к гибели животных.

Продemonстрированная серия опытов указывает на то, что при хлоралгидратном наркозе в ретикулярной формации ствола развиваются типичные стадии парабриоза, свидетельствующие о развитии в них стационарной негативности, которая появляется в различных уровнях рети-

кулярной формации в определенной последовательности. Вначале блокируется мезенцефальный или ростральный отдел, затем ядра варолиева моста и затем бульбарный отдел.

Последовательность блокирования указанных уровней ретикулярной формации ствола определяется различием их резистентности и является обратной той очередности, с которой функции этих разделов появляются в онтогенезе.

Эти данные позволили еще в 1949 г. подойти к ответу на основной вопрос, который должен быть разрешен при анализе механизма наркоза на целостном организме. Каким образом наркотики, относящиеся в большинстве случаев по своей химической структуре к неэлектролитам, т. е. к химически индифферентным веществам, и не обладающие избирательным действием, вызывают обратимое блокирование тех отделов центральной нервной системы, которое обуславливает утрату сознания, болевой чувствительности и мышечного тонуса при сохранении на достаточно высоком уровне функции центров продолговатого мозга (3, 4)?

В связи с продемонстрированными данными особенно важно подчеркнуть наиболее раннее блокирование центров регуляции тонуса скелетной мускулатуры в мезенцефальных или ростральных отделах ретикулярной формации ствола в связи с тем значением, которое имеет мышечная релаксация для состояния хирургического наркоза. Снижение мышечного тонуса и рефлекторной возбудимости скелетной мускулатуры совпадает во времени с появлением на электроэнцефалограмме медленной высокоамплитудной активности в коре. Можно полагать, что блокирование нисходящих облегчающих влияний совпадает с блоком восходящих активирующих.

В фармакологических руководствах до настоящего времени излагается положение о том, что снижение мышечного тонуса при наркозе связано с более ранним снижением возбудимости спинного мозга по сравнению со временем снижения уровня деятельности центров продолговатого мозга.

Имея в виду классические представления о надсегментарной регуляции тонуса скелетной мускулатуры, мы провели еще в 1949 г. серию опытов с изучением наркоза на щенках 2—6 недель жизни, у которых предварительно перерезали спинной мозг на границе грудных и поясничных сегментов. В том периоде наркоза, когда исчезают рефлекторные реакции мышц передней конечности, ответы мышц задней конечности, осуществляемые через спинной мозг, изолированный от надсегментарных влияний, сохраняются неизменными. Они сохраняются еще некоторое время даже после полного блокирования бульбарных центров.

Необоснованность положения о более раннем блокировании спинного мозга при наркозе, в частности его грудных сегментов, вытекает из того, что при этом не могли бы осуществляться движения грудной клетки.

Положение о более раннем блокировании спинного мозга при наркозе является необоснованным и должно быть пересмотрено с точки зрения современных представлений о надсегментарной регуляции тонуса скелетной мускулатуры.

Представленные данные о физиологическом механизме сонного и наркотического торможения взрослого организма, наступающего вследствие появления негативности и парабииотического блока в ядрах ретикулярной формации ствола, подтверждаются данными Л. Г. Трофимова с сотрудниками (32), которые показали резкое снижение электрической активности ретикулярной формации ствола при естественном сне. М. И. Тищенко и А. И. Шаповалов (31) установили, что нембутал и эфир угнетают спонтанную и рефлекторную активность нейронов роstralной и каудальной частей ретикулярной формации ствола. К сожалению, авторы не обратили внимания на очередность наступления угнетения в той и другой частях ретикулярной формации. Развитие парабииотического блока в ретикулярной формации ствола и прежде всего в его роstralном отделе позволяет понять обратимое выключение коры больших полушарий без того, чтобы функции клеток коры непосредственно подавлялись действием наркотика. Напротив, они находятся, как указывалось выше, в состоянии гиперполяризации и в них происходит накопление энергетических потенциалов. В нашей лаборатории было показано, что при действии снотворных доз мединала наблюдается снижение неорганического фосфора (с 10,6 до 7,7 мг%) и молочной кислоты (с 77 до 44 мг%) (21). А. В. Палладин (23) и его сотрудники установили, что при наркотическом сне в коре мозга повышается содержание аденозинтрифосфорной кислоты, свободного гликогена и снижается содержание аммиака. Все эти данные позволили И. А. Аршавскому рассматривать роstralный отдел ретикулярной формации ствола мозга как своеобразное сложное промежуточное звено на пути афферентной импульсации к таламокортикальной системе. Физиологическая роль этого промежуточного звена аналогизируется с функциональным значением промежуточных звеньев в эффекторных органах, а именно с мионевральным синапсом и с синоаурикулярным узлом сердца. Состояние естественного и наркотического сна у взрослых собак и у щенков старше 18—20 дней по механизму своего развития и физиологическому значению аналогично истинному пессимуму на нервно-мышечном аппарате после созревания в нем мионеврального синапса.

Истинный пессимум, или истинное торможение с накоплением энергетических потенциалов, имеющее охранительное значение для коры мозга, может осуществляться лишь в гетерогенной системе с обязательным участием промежуточного звена, характеризующегося более низкой лабильностью и резистентностью, а отсюда и более быстрым развитием блока при различных воздействиях (5, 8, 10).

Существенными признаками появления гетерогенности нервно-мышечного аппарата в связи с созреванием мионевральной связи является возникновение следовой гиперполяризации, посттетанической активации и экзальтационной фазы (1, 2). При исследовании стадий парабоза в течение хлоралгидратного наркоза в ряде случаев мы наблюдали, что реакция на второе оптимальное раздражение (10 в секунду), следующее за пессимальным, является более высокой по амплитуде, чем исходная оптимальная (рис. 3, а). Таким образом, было констатировано, что определенные стадии наркотического состояния характеризуются возникновением экзальтационной фазы нервных центров. Последняя отсутствует у щенков раннего возраста и появляется в возрасте 18—20 дней, когда возникает активирующая и тормозящая функция рострального отдела ретикулярной формации ствола мозга, т. е. когда оформляется промежуточное звено.

В настоящее время накапливается все больше данных по поводу химической гетерогенности различных отделов ретикулярной формации ствола мозга (39, 40, 18, 19, 20).

Выше указывалось относительно отсутствия реакции активации у щенков раннего возраста при действии адреналина и отсутствия блокирования при действии аминазина. Отсутствие этих реакций нельзя объяснить непредставленностью адренергической субстанции в стволе мозга. Напротив, по данным А. В. Наседкина (22), содержание адреналина и адреналиноподобных веществ в стволе мозга у новорожденных животных является более высоким, чем у взрослых. В то же время, несмотря на отсутствие десинхронизации в электроэнцефалограмме при действии эзерина у щенков раннего возраста, мы наблюдали при введении его повышение тонуса разгибателей, появление не свойственной данному возрасту позы стояния и одновременно своеобразную активацию в электроэнцефалограмме, выражающуюся в резком повышении амплитуд основной электрической активности (рис. 4).

Естественно было поставить вопрос о содержании холинергической субстанции в ростральных отделах ствола мозга и таламуса у животных различного возраста в связи с той ролью, которую играют эти отделы в осуществлении активации и торможения корковых ритмов. Исследовались холинэстеразная активность ретикулярной формации ствола в области передних бугров четверохолмия, соседняя нижележащая область задних двухолмий и медиальные ядра таламуса. Были исследованы собаки трех возрастных групп: в первую группу вошли щенки в возрасте от 1 до 12 дней, во вторую—от 20 до 25 дней, в третью—взрослые собаки и щенки 2¹/₂—6 месяцев. Активность холинэстеразы исследовалась с помощью колориметрического капельного метода А. А. Покровского (24), основанного на определении скорости полураспада эквимолекулярного раствора ацетилхолина холинэстеразой вытяжек из указанных отделов мозга.

Время полураспада определялось по изменению цвета индикатора в стандартном буферном растворе, происходящего вследствие освобождения кислоты при гидролизе ацетилхолина.

Было показано, что активность холинэстеразы всех отделов мозга более высокая у щенков раннего возраста, чем у взрослых собак. Эти данные не позволяют объяснять отсутствие реакций активации и торможения в раннем возрасте непредставленностью холинергической субстанции.



Рис. 4. Щенок 11 дней; слева — исходная ЭЭГ, справа — после введения эзерина, 1 мл/кг.

У собак старшей возрастной группы, несмотря на общее снижение холинэстеразной активности по сравнению с предыдущими возрастными периодами, имеет место резкое отличие величин ее в разных отделах ретикулярной формации. Активность холинэстеразы рострального отдела ствола, соответствующая передним буграм четверохолмия, почти в 3 раза более высока, чем активность нижележащего отдела в пределах задних двухолмий и особенно по сравнению с неспецифическими ядрами таламуса. Наши данные согласуются с данными Feldberg и Vogt (38), показавших, что холинэстеразная активность передних двухолмий у быка в 2,5—3 раза, а у кролика — в 2 раза выше, чем активность задних бугров.

У щенков раннего возраста, у которых не представлены реакции активации и торможения, холинэстеразная активность указанных отделов однозначная: отсутствует типичное для взрослых различие. Активность холинэстеразы в области самого рострального отдела ретикулярной фор-

мации ствола даже немного более низкая, чем активность соседних участков.

В возрасте 18—20 дней, когда впервые появляются реакции активации и торможения, возникает и отличие холинэстеразной активности рострального отдела ствола, которая в 2 раза превышает активность ретикулярной формации соседних отделов. В этом возрасте появляются

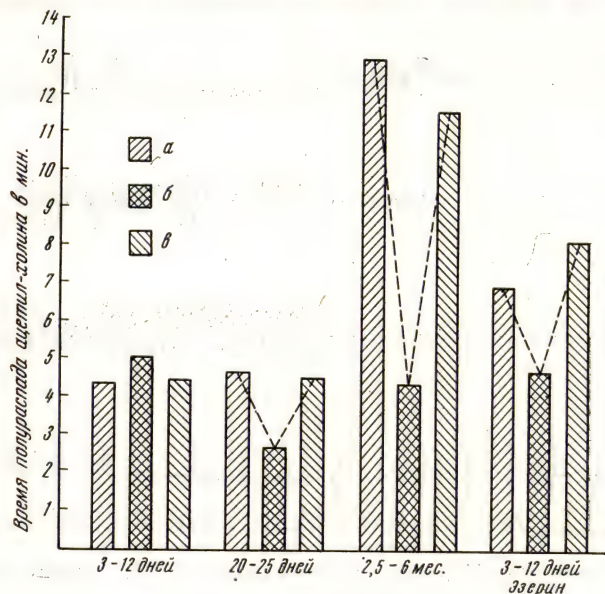


Рис. 5. Активность холинэстеразы таламуса (а), ретикулярной формации ствола в области передних двухолмий (б) ретикулярной формации ствола в области задних двухолмий (в) у собак различного возраста в норме и после введения эзерина.

также нисходящие облегчающие влияния по отношению к нервно-мышечной системе, обуславливая возникновение позы стояния, в реализации которой, по-видимому, принимают участие холинэргические факторы. Доказательством этого является следующий факт. Как указывалось выше, у щенков раннего возраста можно искусственно вызвать отсутствующую у них в норме позу стояния введением эзерина. При этом у них возникает не представленное в норме различие холинэстеразной активности рострального отдела ретикулярной формации ствола по сравнению с медиальным таламусом и задними двухолмиями (рис. 5).

Полученные данные по различию холинэстеразной активности ствола и таламуса в зависимости от возраста позволяют считать, что нейроны этого промежуточного звена имеют холинергическую природу с самых ранних возрастных периодов. Однако функциональная зрелость рострального отдела ретикулярной формации не определяется абсолютным количеством холинергических веществ. Для появления активирующей и тормозящей функций этого отдела существенное значение имеет, по-видимому, появление в возрасте 18—20 дней резких различий в степени холинэстеразной активности по сравнению с соседними участками ретикулярной формации. Искусственное создание гетерогенности у щенков раннего возраста при введении эзерина обуславливает появление как нисходящих облегчающих, так и своеобразных восходящих активирующих влияний.

Незрелость функций рострального отдела ретикулярной формации ствола в раннем возрасте объясняет не только особенности электроэнцефалограммы коры при наркозе, о чем речь была выше, но и некоторые особенности течения у них наркоза, связанные с отсутствием нисходящих облегчающих влияний. У щенков раннего возраста отсутствует более быстрое блокирование мезенцефального уровня ретикулярной формации. При одной и той же дозе хлоралгидрата (100 мг/кг), при которой у щенков старше 18—20 дней снижается мышечный тонус и исчезают спонтанные сокращения полусухожильной мышцы, совпадающие с дыхательными движениями, при хорошо выраженных реакциях метэнцефального и миелэнцефального уровней у щенков раннего возраста сохраняется нормальная возбудимость центров иннервации скелетной мускулатуры. Более сильное раздражение афферентного нерва вызывает более высокий ответ. В это время раздражение ветви тройничного нерва, адресуемое в ретикулярную формацию варолиева моста, остается без ответа (рис. 6, а, б).

Наркотизация щенков раннего возраста эфиром, барбитуратами, морфином связана с длительным начальным периодом повышения мышечного тонуса и двигательного возбуждения. На рис. 7 представлены миограммы двуглавой мышцы передней конечности щенка 5 дней до и после введения морфина в дозе 10 мг/кг; после введения морфина можно видеть появление миотоков.

Таким образом, у щенков раннего возраста отсутствуют не только механизмы блокирования восходящих влияний, но и механизмы, обеспечивающие мышечную релаксацию, столь важную для достижения состояния хирургического наркоза.

Приведенные в докладе данные об особенностях действия наркотических веществ на щенков раннего возраста позволяют сделать заключение, что истинный наркоз не может быть реализован в этом возрасте, по-видимому, в связи с тем, что ростральный отдел ретикулярной формации ствола еще не обладает характеристиками, необходимыми для осуществ-

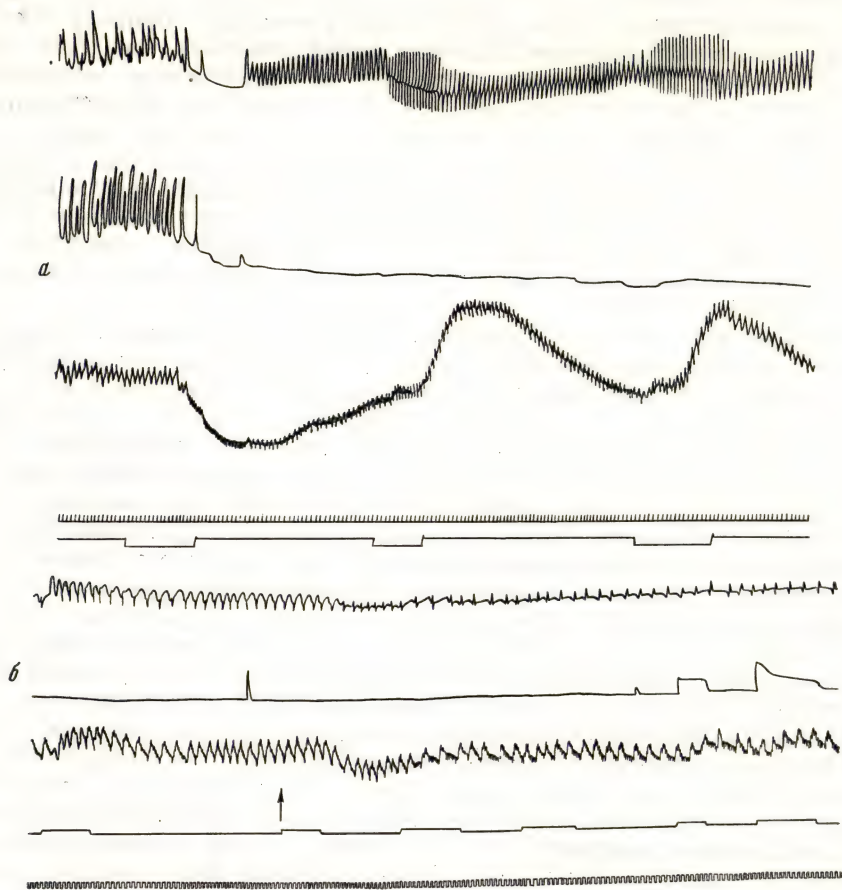


Рис. 6.

а — щенок 1 месяца. Введение хлоралгидрата в дозе 100 мг/кг на фоне спонтанных сокращений *m. semitendinosus*, 2-я отметка—раздражение *n. lingualis*, 3-я—*p. regon.*. б — щенок 5 дней. Введение хлоралгидрата отмечено стрелкой. Верхняя кривая — дыхание, вторая — сокращение *m. semitendinosus*, третья — артериальное давление, четвертая — отметка длительности раздражения афферентных нервов, 2 и 3 отметки — *n. lingualis*, 4 и 5 — *p. regoneus*, пятая — отметка времени в секундах.

ления функций промежуточного звена. Это, в частности, констатировано по отсутствию различий холинэстеразной активности его по сравнению с соседними отделами особенно с неспецифическими ядрами таламуса.

С периода возникновения указанных выше различий холинэстеразной активности, а именно с 18—20-го дня и особенно с 2½—3 месяцев,

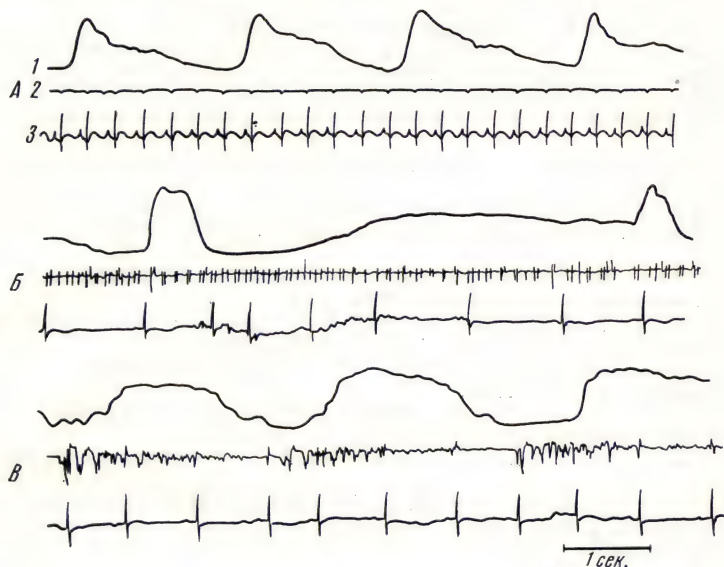


Рис. 7. Щенок 5 дней.

А — исходный фон; Б — через 40 минут после введения 10 мг/кг морфина; В — через 60 минут после введения. 1 — дыхание; 2 — миоэлектрики; 3 — электрокардиограмма.

когда возникают и затем закрепляются симптомы, характеризующие истинный сон с типичной для него электроэнцефалографической картиной, одновременно возникает способность реализовать наркотическое торможение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аджимолаев Т. А. Труды V научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. Изд. АПН РСФСР. М., 1962, 190.
2. Аджимолаев Т. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963, 55, 3, 11.
3. Аршавский И. А. В сборнике «Доклады на конференции, посвященной памяти Н. Е. Введенского». Изд. АН СССР, 1949 (а), 117.

4. Аршавский И. А. Фармакология и токсикология, 1949, (6), 12, 4, 19.
5. Аршавский И. А. Успехи современной биологии, 1956 (а), 41, 2, 193.
6. Аршавский И. А. В сб.: Гагские беседы. Тбилиси, 1956 (б), 2, 267.
7. Аршавский И. А. Труды научной конференции Института мозга АМН СССР. Структура и функция ретикулярной формации и ее место в системе анализаторов. М., 1959, 233.
8. Аршавский И. А. Труды научной конференции, посвященной памяти Н. Е. Введенского. Вологда, 1960, 98.
9. Аршавский И. А. Вестник АМН СССР, 1960, 8, 41.
10. Аршавский И. А. Труды научно-исследовательского института и биологического факультета Харьковского университета. Харьков, 1962, 184.
11. Аршавский И. А., Гохблит И. И., Розанова В. Д. Тезисы докладов конференции по вопросам электрофизиологии центральной нервной системы. М., 1958, 12.
12. Аршавский И. А., Кондрашова М. Н. Физиологический журнал СССР, 1959, 45, 2, 194.
13. Владимирова Е. А. В кн.: Биохимия нервной системы. Киев, 1954, 47.
14. Гохблит И. И. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1958, 7, 30.
15. Гохблит И. И. В сб.: Вопросы физиологии и патологии центральной нервной системы человека и животных. М., 1961, 94.
16. Гохблит И. И. Труды V научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. Изд. АПН РСФСР. М., 1962, 113.
17. Гохблит И. И., Корниенко И. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963, 55, 6, 14.
18. Ильюченко Р. Ю. В кн.: Электрофизиология нервной системы. Изд. Ростовского государственного университета. Ростов, 1963, 169.
19. Ильюченко Р. Ю., Машковский М. Д. Фармакология и токсикология, 1961, 4, 403.
20. Кассиль Г. Н., Латаш М. П., Рутман Э. М. В кн.: Электрофизиология нервной системы. Изд. Ростовского государственного университета. Ростов, 1963, 183.
21. Кондрашова М. Н., Страичцкий К. И. Вопросы медицинской химии, 1959, 5, 5, 323.
22. Наседкин А. В. Адренергическое обеспечение структур головного мозга кроликов в онтогенезе при различных функциональных состояниях. Автореферат кандидатской диссертации. М., 1962.
23. Палладин А. В. В кн.: Биохимия нервной системы. Киев, 1954, 7.
24. Покровский А. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, 51, 6, 99.
25. Розанова В. Д. Рефераты научно-исследовательских работ. Клинические науки, 1948, 5, 40.
26. Розанова В. Д. Физиологические механизмы особенностей действия некоторых фармакологических и токсикологических веществ в различные возрастные периоды. Автореферат докторской диссертации, 1950.
27. Розанова В. Д. Фармакология и токсикология, 1959, 2, 3.
28. Розанова В. Д. Материалы конференции фармакологов. Харьков, 1958, 121.
29. Розанова В. Д. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1959, 47, 6, 62.
30. Сорохтин Г. Н. В сб.: Проблемы лабильности, парабоза и торможения. М., 1962, 215.
31. Тищенко М. И., Шаповалов А. И. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961, 100.
32. Трофимов Л. Г., Любимов Н. Н., Наумова Т. С. В кн.: Структура и функция ретикулярной формации и ее место в системе анализаторов. М., 1959, 215.

33. Хайкина Б. И., Гончарова Е. Е. В кн.: Биохимия нервной системы. Киев, 1945, 63.
34. Bremer J. Comp. rend. soc. biol., 1936, 121, 861.
35. Bremer F. Comp. rend soc. biol. 1937, 124, 848.
36. Bremer F. Brain mechanisms and consiousness. A symposium. Oxford, 1956, 137.
37. Caspers H., Schulze H. Pfl. Arch. f. Physiol., 1959, 270, 103.
38. Feldberg W., Vogt M. J. Physiol., 1948, 107, 372.
39. Rinaldi F., Himwich H. E. Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis., 1955 (a), 73, 396.
40. Rinaldi F., Himwich H. E. Arch. Neurol. Psychiat., 1955 (b), 73, 387.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ АНАЛИЗА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ НЕРВНЫХ ЦЕНТРОВ

А. В. ВАЛЬДМАН

*I Медицинский институт
имени И. П. Павлова
(Ленинград)*



Многочисленные исследования, посвященные изучению физиологии ретикулярной формации и других подкорковых систем головного мозга, показали многообразие физиологических функций, регуляция которых связана с этими субстратами мозга. В настоящее время насущной задачей является дифференциация морфологических и функциональных особенностей, присущих разным центрам, ответственным за регуляцию и реализацию определенных физиологических процессов. Для этой цели обычно используются различные экспериментальные приемы направленного раздражения или разрушения нервных структур. Однако такие методы слишком грубы, травматичны и неизбежно нарушают исходные взаимоотношения между центрами. Большие достижения, достигнутые в последние годы в изучении механизмов действия

нейротропных средств, делают вполне своевременной задачу широкого применения фармакологических соединений для анализа функциональной организации нервных центров. Направленность таких изысканий, проводимых в нашей лаборатории, и некоторые конкретные факты относительно анализа морфо-функциональной организации бульбарного сосудистого центра и поведенческих реакций диэнцефалического уровня и составляют предмет настоящего сообщения.

Применение нейротропных средств для анализа морфо-функциональной организации бульбарного сосудистого центра. Известно, что в сложной системе вазомоторных механизмов область ромбовидного мозга имеет доминирующее значение в регуляции сосудистого тонуса. На этом уровне в пределах ядер ретикулярной формации заложены нейроны, на которых заканчивается значительная часть путей от вышележащих отделов головного мозга. В эти же отделы поступает афферентная импульсация от сосудистых рефлексогенных зон. После интеграции всей импульсации на вазомоторных нейронах ромбовидного мозга возбуждение поступает к «конечным» сосудистым нейронам, заложенным в боковых рогах спинного мозга, где и формируется окончательный характер сосудистой реакции.

Рядом авторов (33, 41, 16, 17) была сделана попытка выявить пространственно-топографическое распределение сосудистых зон в пределах ретикулярной формации мозгового ствола посредством метода локальной стимуляции. С разных структур были получены более или менее однотипные по внешнему проявлению ответные реакции, что дало основание этим авторам представить схемы «прессорных» и «депрессорных» сосудистых зон. Однако установить особенности функциональной организации разных сосудистых зон и их отношение к регуляции сосудистого тонуса таким путем не удалось.

При детальном изучении топографии сосудистого центра в понтобульбарном отделе мозга кошки в нашей лаборатории было выяснено (10, 11, 12, 3), что нервные структуры, локальная стимуляция которых сопровождается прессорными или депрессорными реакциями, разбросаны диффузно по всей области дна IV желудочка (рис. 1), так что не могут быть выделены изолированные «прессорные» или «депрессорные» зоны, во всяком случае в таком схематизированном виде, как это сделано Alexander (16) и воспроизводится в последующих обзорных работах (34) (табл. 1).

Совершенно очевидно, что все отмеченные на схеме (см. рис. 1) и в табл. 1 «точки» не могут иметь непосредственного отношения к регуляции сосудистого тонуса. Факт возникновения прессорной или депрессорной реакции при стимуляции какой-то структуры вовсе не свидетельствует, что это образование является центром интеграции функции сосудистого тонуса. Хорошо известно, что с тех же структур при локальной

Частота возникновения прессорных и депрессорных реакций при стимуляции разных структур ромбовидного мозга

Морфологические образования	Прессорная реакция						Депрессорная реакция					
	Номера фронтальных срезов											
	6	7	8	9	10	11	6	7	8	9	10	11
Ретикулярные ядра:												
каудальное ядро моста	6	20	—	—	—	—	2	3	—	—	—	—
гигантоклеточное . . .	—	3	35	48	—	—	—	2	4	3	—	—
мелкоклеточное	—	4	10	8	6	4	—	—	—	—	—	—
вентральное	—	—	—	—	35	13	—	—	—	—	9	4
Нисходящие пути	4	4	15	6	2	—	—	3	4	4	2	—
Ядра вестибулярного												
комплекса	3	12	20	30	—	—	—	2	3	1	—	—
Ядра блуждающего нер-												
ва	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	5	3

стимуляции возникают другие проявления: изменение дыхания (35, 21), облегчение или торможение спинальных рефлексов (31, 17, 29). Кроме того, структуры, обозначенные на рис. 1 и в табл. 1, отличаются между собой в том, что одни из них (латеральные ретикулярные ядра) не имеют непосредственной связи с эффекторными симпатическими нейронами боковых рогов спинного мозга, другие — медиальные ретикулярные ядра — посылают длинные нисходящие ретикуло-спинальные связи, а третьи, по-видимому, не имеют непосредственного отношения к регуляции сосудистого тонуса (вестибулярные ядра, проводящие пути), хотя их стимуляция и вызывает ответные реакции со стороны артериального давления.

В известной степени отличия в функциональной организации сосудистых реакций, возникающих при активации разных морфологических субстратов, выявляются при изменении параметров раздражения. На рис. 2 отражена зависимость между величиной ответной прессорной реакции и интенсивностью раздражения. Видно, что крутизна нарастания эффекта при усилении раздражения значительно больше в случае стимуляции нисходящих путей, гигантоклеточного ядра, чем при стимуляции других ядерных комплексов.

Используя для анализа ряд нейротропных средств стимулирующего и угнетающего типов действия, мы получили фактические данные, свидетельствующие о значительном различии функциональной организации нервных структур, стимуляцией которых могут быть вызваны изменения системного артериального давления (табл. 2).

В табл. 2 сопоставлены данные по изменению амплитуды вызванных сосудистых реакций под влиянием ряда фармакологических веществ (10, 11). Обращает на себя внимание то обстоятельство, что эффективные дозы нейротропных соединений, изменяющие ответную реакцию на 50% (при приблизительно равной исходной величине сосудистого ответа), весьма различны. Угнетающие вещества наиболее активно подавляли реакции, возникающие при стимуляции группы вестибулярных ядер. Эффект раздражения мелкоклеточного ядра легко подавлялся уретаном, аминазином, но не нембуталом или амизилом. Почти во всех случаях весьма устойчивы были ответы, обусловленные раздражением гигантоклеточного ядра.

Стимуляторы (кофеин, коразол, кордиамин) повышали амплитуду ответной реакции при стимуляции мелкоклеточного ядра, но уменьшали ее при активации гигантоклеточного ядра (3). Анальгетические средства (морфин, промедол) в небольших дозах усиливали ответы, вызванные раздражением гигантоклеточного и в меньшей степени вестибулярных ядер, а в больших дозах подавляли их. Сосудистые реакции, вызванные стимуляцией мелкоклеточного ядра, угнетались без предварительного облегчения (10, 11).

Все эти и другие подобные факты, подробно изложенные в работах Г. В. Кова-

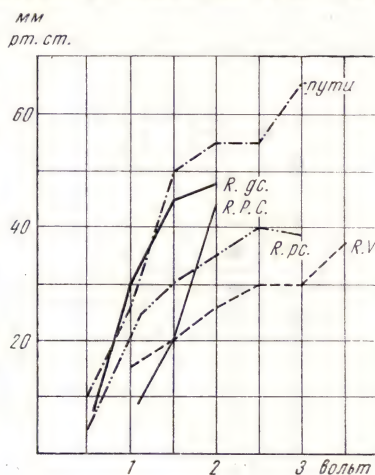


Рис. 2. Зависимость между интенсивностью раздражения и величиной прессорных реакций, вызванных стимуляцией различных структур мозгового ствола.

R. gc. — гигантоклеточное ядро;
R. P. C. — каудальное ядро моста;
R. pc. — мелкоклеточное ядро; R. V. — вестибулярное ядро Швальбе.

Таблица 2

Дозы (в мг/кг веса) нейротропных средств, угнетающие на 50% прессорные реакции, вызванные стимуляцией разных образований продолговатого мозга

Структуры	Уретан	Нембутал	Аминазин	Дигидро- эрготоксин	Амизил
Ретикулярные ядра:					
гигантоклеточное	1 000	1—5	0,5—1	0,1	0,5—1
вентральное	1 500	5	0,1—1		
мелкоклеточное	300	10—15	0,1—0,5	0,05—0,1	Без эффекта до 5
Вестибулярный ком- плекс	100—150	2,5—5	0,05	0,075	0,515

лева и М. Г. Бондарева (12), дали нам основание для построения гипотетической схемы функциональной организации сосудистого центра (рис. 3) (7).

Среди нервных структур, регулирующих сосудистый тонус, имеются такие (1), которые длинными нисходящими путями связаны с преганглионарными симпатическими нейронами спинного мозга (6). К этим структурам относятся расположенные в медиальной ретикулярной формации — гигантоклеточное и отчасти вентральное ретикулярные ядра (20). Их стимуляция в опытах М. Г. Бондарева в 85% случаев (160 из 190 «точек») сопровождалась прессорной реакцией. Такие нервные элементы можно считать эфферентными нейронами в системе сосудистого центра. Крупные размеры, прямые связи с эффекторными конечными сосудистыми нейронами спинного мозга обуславливают значительную устойчивость сосудистых реакций к влиянию угнетающих веществ.

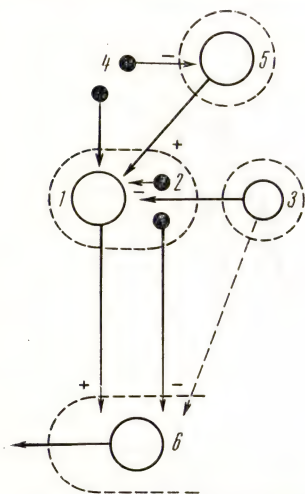


Рис. 3. Схема функциональной организации бульбарного сосудистого центра. Объяснения в тексте.

С тех же образований в 15% случаев (30 из 190 «точек») возникают депрессорные реакции. Можно допустить, что такие ответы являются результатом активации «тормозных» нейронов (2, 4), понижающих возбудимость эфферентных нейронов и таким путем снижающих исходный уровень сосудистого тонуса (15). Тормозящие влияния могут быть ориентированы как на нейроны ретикулярных ядер, так и непосредственно на симпатические нейроны спинного мозга.

В отношении спинальных соматических реакций нисходящие тормозящие влияния медиальных ретикулярных ядер доказаны прямыми экспериментами (29, 31).

Как было установлено большой серией экспериментов, проведенных в нашей лаборатории (4, 5, 6, 8, 1), анальгетические вещества подавляют нисходящие тормозящие влияния ретикулярной формации и сопряженных с ней систем головного мозга.

Именно с этим обстоятельством, по нашим представлениям, связан факт первоначального повышения прессорных сосудистых ответных реакций, вызванных стимуляцией медиальных ретикулярных ядер после введения морфина или промедола.

Аналептиками (кофеин, коразол, стрихнин), напротив, уменьшали ответные реакции, вызванные раздражением медиальных ретикулярных ядер.

Все эти события не могли разыгрываться на спинальном уровне у симпатических сосудистых нейронов, так как под влиянием аналептиков прессорные ответы, вызванные локальной стимуляцией боковых рогов спинного мозга, значительно усиливаются (рис. 4), а под влиянием наркотиков, анальгетиков угнетаются, но в больших дозах (10, 3).

Нет никаких оснований считать, что эти стимуляторы непосредственно снижали возбудимость нейронов гигантоклеточного ядра. Более вероятно предположение, что данный эффект аналептиков обусловлен активацией нейронов, оказывающих угнетающее влияние на эфферентные сосудистые нейроны, лежащие в зоне медиальных ретикулярных ядер. Однако такие нейроны не следует рассматривать как истинно тормозящие типа клеток Рэншоу.

Изменение амплитуды вызванных сосудистых реакций может развиваться как в результате функционального взаимодействия ретикулярных нейронов, так и через посредство ретикуло-спинальных связей. Косвенным подтверждением этого могут служить опыты по сравнительному изучению действия нейротропных средств на сосудистые реакции и нисходящие влияния в отношении коленного рефлекса, вызванные стимуляцией одной и той же «точки» ретикулярной формации.

При стимуляции медиальных ретикулярных ядер преобладало тормозное влияние на коленный рефлекс, которое в большинстве случаев сопровождалось прессорными и в меньшей степени депрессорными реакциями. Облегчение, вызванное стимуляцией мелкоклеточного ретикуляр-

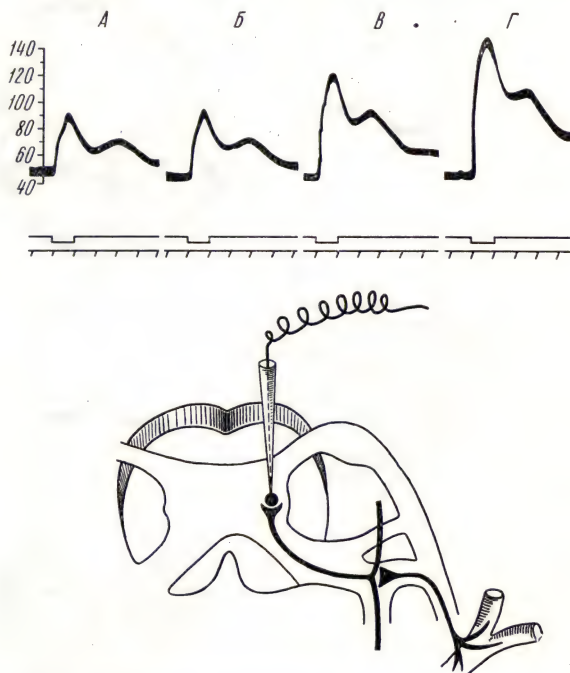
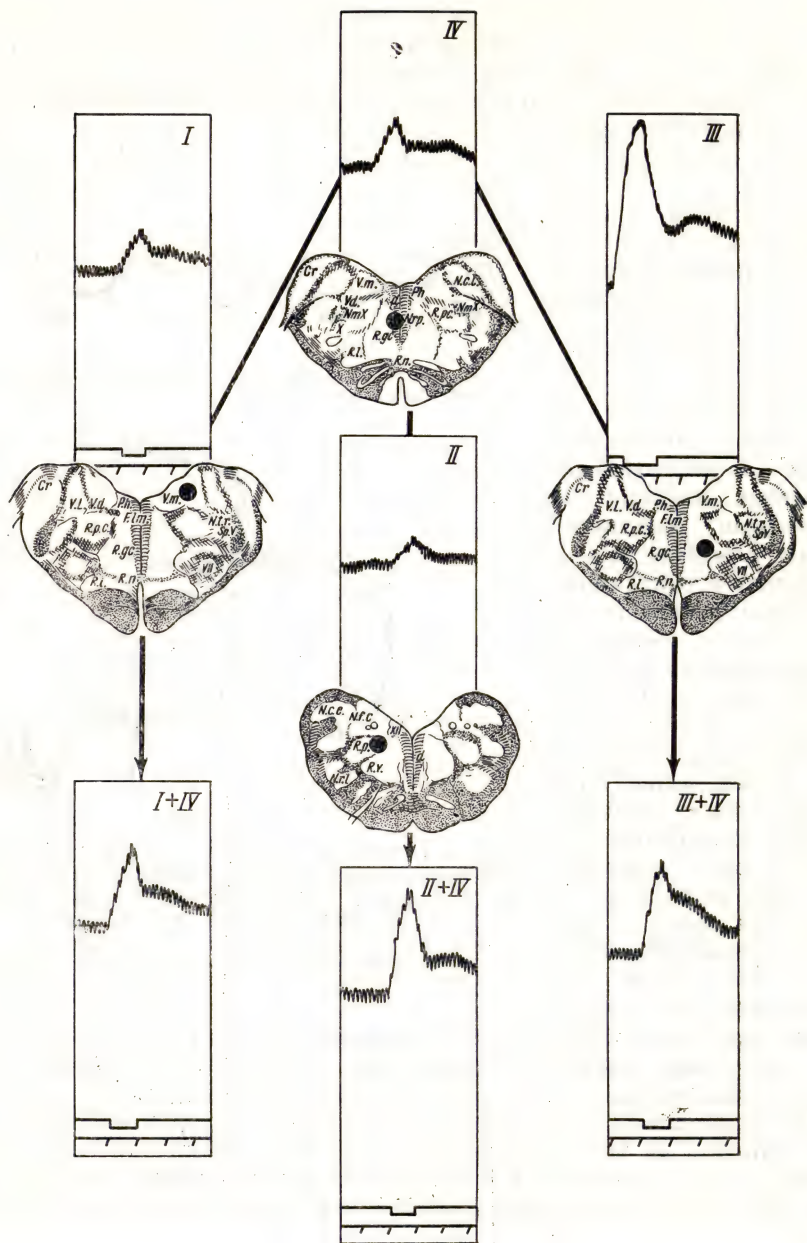


Рис. 4. Изменение прессорной сосудистой реакции, вызванной раздражением бокового рога 7-го грудного сегмента у спинальной кошки под влиянием возрастающих доз кордиамина.

А — норма; Б — после 5 мг/кг кордиамина; В — после 10 мг/кг кордиамина; Г — после 20 мг/кг кордиамина. Отметка времени 15 секунд. Внизу схема опыта.



ного ядра и вестибулярного комплекса, всегда сопровождалось прессорными реакциями. Под влиянием нейротропных средств (аналгетики, анальгетики) в большинстве случаев при усилении торможения рефлекс ослаблялись прессорные реакции. Ослабление торможения коленного рефлекса сопровождалось увеличением прессорных ответов. Усиление облегчения сочеталось с увеличением прессорных ответов и, наоборот, угнетению облегчения сопутствовало ослабление прессорной реакции.

Феномены, возникающие при взаимодействии ретикулярных нейронов, были изучены при использовании метода попарной стимуляции различных «точек», находящихся в прессорной зоне. На рис. 5 показан результат одного из опытов, в котором при совместном раздражении гигантоклеточного ядра вблизи прохождения нисходящих путей (IV) вместе с медиальным вестибулярным ядром (I), мелкоклеточным ядром (II) или другой зоной гигантоклеточного ядра (III) происходило не только суммирование (I+IV) или потенцирование (II+IV) эффектов, но и уменьшение прессорной реакции (III+IV). Характерно, что небольшая доза наркотического вещества (уретан 250 мг/кг) изменяет процесс взаимодействия между отдельными образованиями ретикулярной формации (табл. 3), не вызывая существенного угнетения возбудимости каждой из обследованных структур (судя по амплитуде ответных сосудистых реакций).

Эти наблюденияшний раз доказывают, что отдельные морфологические структуры, входящие в комплекс бульбарного сосудистого центра, находятся между собой в сложном взаимоотношении и оказывают друг на друга как облегчающее, так и тормозящее влияние. Наркотические вещества в сравнительно небольших дозах нарушают исходные процессы взаимоотношения отдельных компонентов сосудистого центра. Поэтому исследования, выполненные на наркотизированных животных, не могут выявить истинную функциональную организацию сосудистого центра.

Более непосредственное отношение к регуляции сосудистого тонуса имеет, очевидно, зона мелкоклеточного ретикулярного ядра (см. рис. 3, 3). В этих структурах преобладают мелкие, короткоаксонные нейроны (20). При стимуляции мелкоклеточного ядра возникают только прессорные реакции. Эти ответы подавляются весьма небольшими дозами угнетающих нейротропных средств. Аналгетики во всех случаях усиливали прессорную

←

Рис. 5. Влияние совместного раздражения разных структур мозгового ствола на величину ответных прессорных реакций.

Локализация раздражения: I — ядра вестибулярного комплекса; II — мелкоклеточное ядро; III — гигантоклеточное ядро; IV — гигантоклеточное ядро вблизи медиального продольного пучка; I—IV — исходная величина прессорных реакций. I+II, I+III, I+IV — эффект совместного раздражения при той же силе стимуляции. Сверху вниз: артериальное давление, отметка раздражения, отметка времени 15 секунд, схема среза мозга с локализацией раздражения.

Влияние уретана на эффект совместного раздражения разных структур ретикулярной формации

№ элект- рода	Название структуры	Интенсив- ность раз- дражения (в вольтах)	Величина прессорной реакции (в мм рт. ст.)	Величина прессорной реакции (в мм рт. ст.) при сов- местном раздраже- нии с № 1	Уретан 250 мг/кг	Величина прессорной реакции (в мм рт. ст.)	Величина прессорной реакции. (в мм рт. ст.) при совместном раздраже- нии с № 1
1	Медиальный про- дольный пучок	0,5	10			10	
2	Мелкоклеточное ретикулярное ядро	0,5 1	5 30	35 80		5 20	10 30
3	Вентральное рети- кулярное ядро	0,5 1	0 15	10 25		0 10	5 10
4	Нисходящий путь	0,5 1	0 10	20 10		0 5	10 10

реакцию. Анальгетики подавляли ее без предварительного облегчения. Все это дает основание предполагать, что по крайней мере в отношении сосудистых реакций в зоне мелкоклеточного ядра не имеется нейронов, ограничивающих активность прессорных элементов. Усиление прессорных реакций с мелкоклеточного ядра под влиянием кофеина, коразола сопровождается усилением нисходящих облегчающих влияний на течение коленного рефлекса.

Интересно, что холинолитические вещества — амизил, скополамин — не оказывают существенного влияния на сосудистые ответы, вызванные стимуляцией мелкоклеточного ядра (табл. 2), в то время как аденолитические вещества (аминазин, дигидроэрготоксин) весьма активны (11). Такие факты могут помочь в расшифровке нейрхимической организации нейронов латеральной ретикулярной формации.

Сосудистые реакции совсем иного функционального смысла возникают при стимуляции многих структур ромбовидного мозга, не относящихся непосредственно к «сосудистому центру», но имеющих функциональные связи с первичными или эффекторными сосудистыми нейронами (рис. 3, 2). Примером таких образований могут служить вестибулярные ядра. В функциональном отношении вестибулярные ядра в большей степени связаны с регуляцией тонуса скелетной мускулатуры (3, 22). Однако при более сильной их активации возникают также вегетативные реакции, в частности сдвиги артериального давления.

На основании того, что прессорные реакции, вызванные стимуляцией вестибулярного комплекса, подавляются очень небольшими дозами нарко-

тиков (см. табл. 2), холино- и адренолитических веществ (рис. 6), можно допустить наличие полисинаптических связей этих структур с сосудистыми нейронами ретикулярной формации. За счет облегчения синаптической передачи в системе таких ассоциативных (вставочных) нейронов аналептики повышают прессорные ответы с вестибулярных ядер.

Сопоставлением фонового уровня артериального давления, устанавливающегося после введения градуально нарастающих доз нейротропных веществ, с изменениями ответных прессорных реакций, вызванных стимуляцией разных ретикулярных ядер, также можно получить факты о функциональной роли отдельных образований продолговатого мозга. На основании подобных наблюдений (11) следует заключить, что изменения прессорных реакций, связанных с активацией вестибулярных ядер, под влиянием нарастающих доз наркотических веществ (рис. 7) не могут быть причиной снижения артериального давления. От уретана ответная реакция значительно снижалась, но уровень исходного артериального давления не изменялся. Значительное снижение ответов с гигантоклеточного ядра под влиянием больших доз

нембутала (почти полное — при дозе 20—30 мг/кг) не сопровождается эквивалентным падением артериального давления, что представляет несомненный интерес для анализа полученных данных.

Таким образом, нейротропные средства в значительной мере помогают дифференцировать морфологические структуры, стимуляцией которых возможно получить ответную реакцию со стороны артериального давления (особенно при интенсивной стимуляции) от структур, имеющих более непосредственное отношение к регуляции сосудистого тонуса.

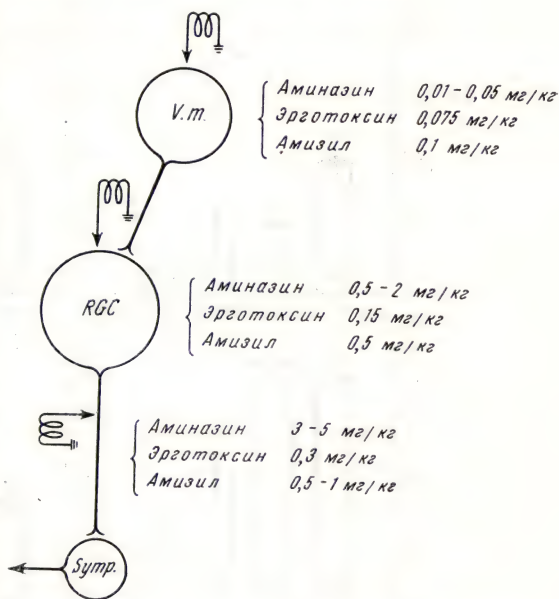


Рис. 6. Дозы аминазина, эрготоксина, амизила, вызывающие угнетение сосудистых реакций, возникающих при стимуляции вентрального вестибулярного ядра (V.m.) гигантоклеточного ядра (RGC) и путей, нисходящих к симпатическим нейронам спинного мозга (Symp.).

Применение нейротропных средств для анализа морфо-функциональной организации поведенческих реакций диэнцефалического уровня.

Известно, насколько разнообразны по характеру реакции (эмоциональные, поведенческие, вегетативные) могут возникать при электрической стимуляции диэнцефалических структур и, в частности,

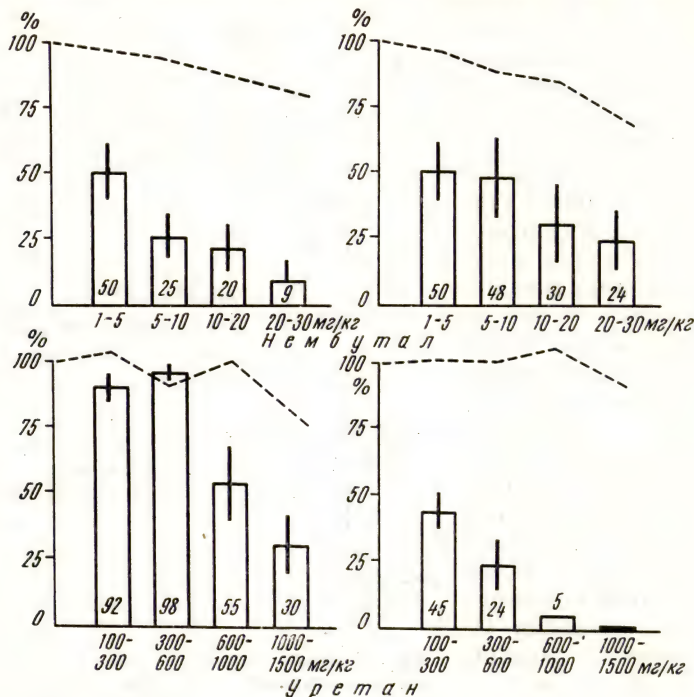


Рис. 7. Отсутствие параллелизма между степенью снижения системного артериального давления и глубиной угнетения вызванных прессорных реакций после введения возрастающих доз уретана и нембутала.

Пунктир — изменения системного артериального давления (в процентах от исходного уровня). Столбики — величина вызванных прессорных реакций (в процентах от исходной величины); Rgc — при стимуляции гигантоклеточного ядра; N. Vestibularis — при стимуляции медиального ядра Швальбе.

гипоталамической области. Многие авторы пытались определить топическую локализацию функций в разных отделах гипоталамуса. Однако зоны, откуда могли быть получены разные типы моторных и вегетативных реакций, значительно перекрывали друг друга. Особенно отчетливо это видно на схемах, составленных W. Hess (23).

Очевидно, что только по характеру ответной реакции, возникающей даже при очень локальной стимуляции, нельзя еще судить о том, откуда эта реакция возникает, какие компоненты в общем комплексе ответных проявлений обусловлены активацией гипоталамических ядер, а какие являются результатом распространения возбуждения на иные структуры мозга. Как справедливо подчеркивает Г. Мэгун (30), интенсивность реакции нарастает по мере продолжения стимуляции. На этом основании можно предположить, что область мозга, связанная с выявлением эмоциональной реакции, обширнее непосредственно раздражаемых участков.

Каждая эмоционально-поведенческая реакция, возникающая при стимуляции диэнцефалических структур, состоит из двух различных по существу своего развития комплексов: эмоционально-психического, связанного с кортикальным уровнем, а при более примитивных эмоциях — главным образом с палеокортикальными структурами (2) и моторно-вегетативного, связанного с подкорковыми структурами, образующего внешне характерные проявления реакции. Фармакологический анализ дает большие возможности для разделения этих компонентов и детализации их функционального содержания и морфологической принадлежности.

Используя метод локальной стимуляции разных гипоталамических структур у кроликов (униполярные изолированные электроды диаметром 150 мк) посредством 2—4 вживленных электродов, применяя градуально нарастающую интенсивность раздражения (серии прямоугольных стимулов 300 гц, 0,5 мсек, от 0,5 до 5 в) и детальную количественную регистрацию ответных проявлений [подробное описание методики см. в работе М. М. Козловской и А. В. Вальдмана (14)], мы имели возможность выявить различные типы ответных поведенческих реакций, возникновение которых связано с определенными структурными элементами гипоталамуса.

Общим для всех структур, подвергавшихся стимуляции, было то, что в зависимости от градации интенсивности раздражения ответные реакции могли быть подразделены на три принципиально отличных типа: а) начальная «неспецифическая» реакция настораживания, однотипная для большинства структур; б) «специфическая» для каждой морфологической зоны поведенческая реакция определенной биологической направленности, возникающая при оптимальной для этого образования силе раздражения; в) комплекс двигательных проявлений, возникающих при дальнейшем усилении раздражения и не носящих характера целесообразной поведенческой реакции.

Уже простое сопоставление доз нейротропных средств, угнетающих различные типы ответных реакций (табл. 4), указывает на большие отличия в их организации. Еще больше заключений может быть сделано при детальном анализе действия нейротропных средств на отдельные компоненты поведенческих реакций.

При стимуляции некоторых ядер гипоталамуса (*n. mammillaris med.*, *n. dorsomedialis*, *n. paraventricularis*, *n. periventricularis arcuatus*). У кроликов возникала аффективно-эмоциональная реакция типа «ярости», проявляющаяся возбуждением, агрессивностью. Весь комплекс реакции мог быть подразделен на ряд компонентов, имеющих разный порог и латентный период возникновения (рис. 8): непродолжительная реакция на-

Таблица 4

Дозы нейротропных средств (мг/кг), угнетающие различные типы ответных реакций, возникающих при стимуляции разных гипоталамических структур

Интенсивность раздражения Реакция Вещество	Пороговая	Оптимальная				Максимальная
	насторажива- ние	ярость	пище- вая	ориентировоч- ная	поисковая	моторные проявления
Морфин	0,01—0,1	0,005	2	0,05—0,1	0,5—1	3,5
Аминазин	0,05—0,1	0,1—0,5	1	0,1—0,5	0,05—0,1	3,5
Метамизил	0,05—0,1	0,005	—	0,05—0,5	1	2

Таблица 5

Дозы нейротропных средств (мг/кг), угнетающие разные компоненты поведенческой реакции, вызванной стимуляцией медиального мамиллярного ядра (ММ) и дорсо-медиального ядра (ДМ)

Реакция	Метамизил		Аминазин		Морфин	
	ММ	ДМ	ММ	ДМ	ММ	ДМ
Настораживание, изме- нение позы	0,05	0,05	0,1	0,5	0,5	0,05
Резкие движения голо- вой, прыжки, поворо- ты	0,05	0,5	0,1	0,5	1	0,3
Агрессивность возбужде- ния	0,0005— 0,005	0,005	0,1	0,5	0,05	0,01
Стремительный пробег	1	1	0,5—1	3	3	3

стораживания (*I*) с резким изменением позы (*II*), быстрые беспокойные движения головой (*III*), стремительные прыжки и повороты (*IV*), агрессивность (кролик кусает, царапает приближающиеся предметы), резкое возбуждение (*V*). При более сильном раздражении возникала реакция стремительного побега (*VI*). Эффект нейротропных средств на эти проявления реакции осуществлялся в очень разном диапазоне доз (табл. 5).

Поскольку проявления агрессивности, возбуждения ярости, подавлялись очень маленькими дозами метамизила и морфина без изменения других компонентов комплексной реакции и даже реакции настораживания, можно заключить, что подавление этих эмоциональных проявлений не связано с угнетением гипоталамических нейронов в зоне непосредственного раздражения.

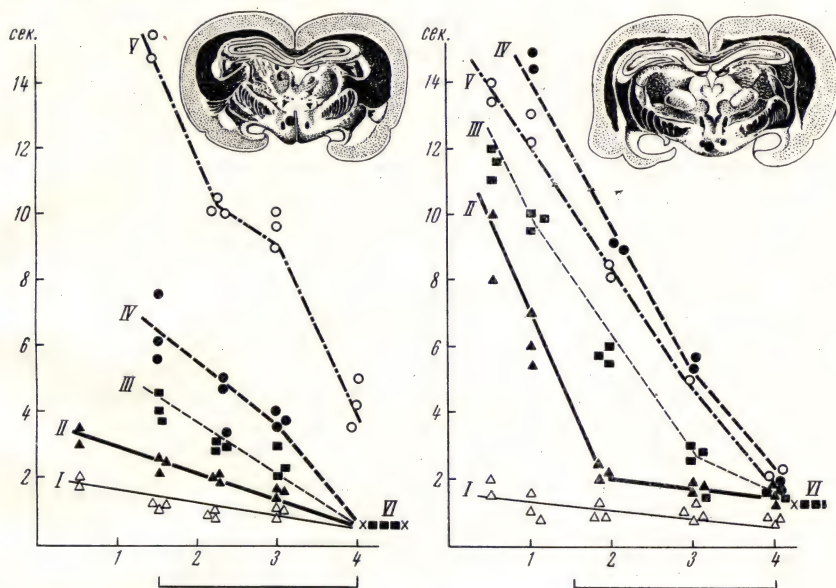


Рис. 8. Зависимость между латентным периодом и интенсивностью раздражения для разных компонентов (I—IV) реакций «ярости».

На каждом графике отражены конкретные данные 3—4 опытов. Локализация раздражения показана на фронтальных срезах. Номера кривых I—IV на графиках соответствуют перечисленным в тексте компонентам ответных проявлений.

Известно (13, 18, 23, 24, 28), что центры координации соматических и вегетативных проявлений эмоциональной реакции типа «ярости» локализуются в области гипоталамуса (у декортицированных животных сохраняется и даже облегчается проявление так называемой «ложной ярости»), однако полноценный приспособительный характер эта реакция приобретает при вовлечении высших уровней интеграции. Для таких эмоциональных реакций, как ярость, особое значение имеют структуры палеокортекса — лимбическая доля, система гиппокампа (2, 32, 36). В функции этих структур большую роль играют холинергические нейроны (19, 39). Можно

думать, что метамизил — активный центральный холинолитик (9), оказывает подавляющее влияние на эмоциональный компонент реакции ярости в столь малых дозах вследствие взаимодействия с холинореактивными системами палеокортекса, а не гипоталамуса.

Одним из существенных механизмов центрального действия морфина является его способность блокировать сложные полисинаптические нервные системы, в функции которых особое значение имеют длительные процессы, развивающиеся вследствие повторной импульсации по замкнутым интранейрональным кругам (42). Как раз такие процессы имеют место в гипоталамо-гиппокампальных связях. Очевидно, такие особенности центрального действия морфина являются основой его выраженного действия на эмоциональную реакцию.

Реализация эмоционального компонента реакции ярости не связана с восходящей активирующей системой ретикулярной формации, так как наиболее типичная реакция, связанная с этой системой, — реакция настораживания — подавляется от 10—50 раз больших доз тех же веществ. В то же время аминазин угнетает примерно в равных дозах как эмоциональные проявления, так и реакцию настораживания.

Ряд авторов включает в характерные особенности поведенческой реакции ярости также возникновение побега (43, 30). Однако на основании того, что угнетение этой реакции под влиянием нейротропных средств осуществляется в дозах, в 50—100 раз больших, чем реакция ярости, и возникает реакция побега при значительной интенсивности раздражения, следует признать, что реакция побега не имеет непосредственного отношения к комплексу эмоциональной реакции. Характерно, что приближение точки раздражения к перивентрикулярным ядрам облегчает возникновение реакции побега до полного преобладания в комплексе ответной реакции.

Следовательно, возникновение побега является результатом вовлечения в реакцию других структур, имеющих функциональные связи с областью раздражения.

Стимуляция зоны прохождения мамилло-покрышечного тракта и супрамамиллярного прекреста сопровождалась появлением эмоционально-выразительной поведенческой реакции типа «ориентировочной реакции», состоящей из ряда последовательно развивающихся комплексов (рис. 9). Животное, полностью адаптированное к условиям экспериментальной камеры, с первых же секунд стимуляции начинает проявлять чрезвычайный интерес к окружающей обстановке: настораживается (кадры 2, 3), разворачивает ушные раковины и голову, застывая на несколько секунд в позе прислушивания (кадры 4, 5, 6), обнюхивает камеру (кадры 7, 8, 9), периодически принимает позу суслика (кадры 10, 11, 12), продолжая оглядываться по сторонам. В осуществлении этой реакции решающее значение имеют, очевидно, восходящая система ретикулярной формации среднего

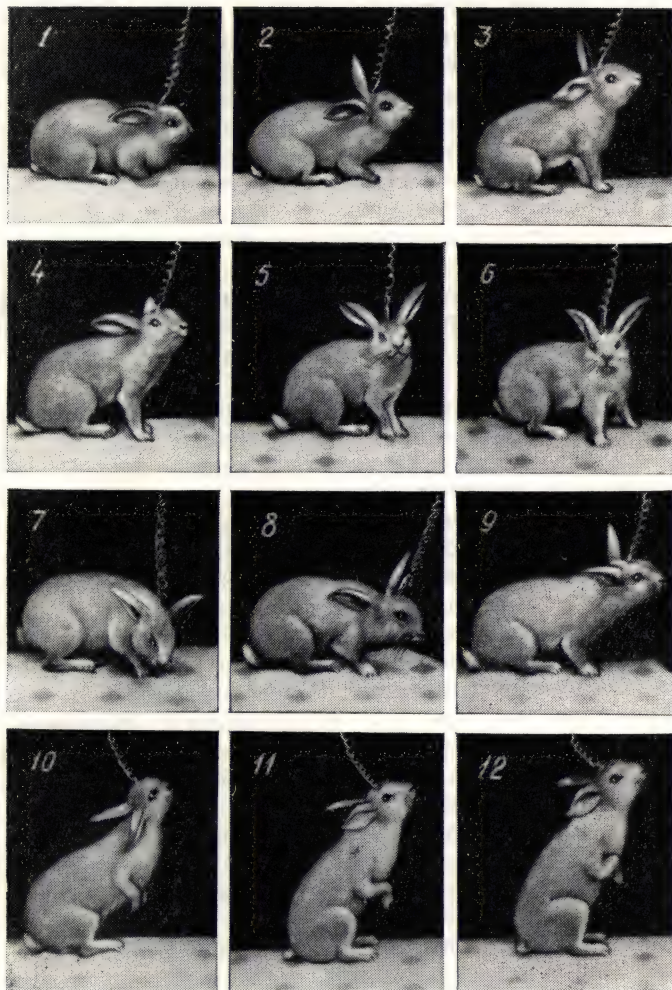


Рис. 9. Проявления ориентировочной реакции у кролика при стимуляции зоны *tr. mamillo-tegmentalis*. Объяснения в тексте.

мозга, с которой данная зона связана прямыми мамилло-покрышечными путями, и нисходящие (обратные) кортико-ретикулярные влияния.

При более сильной стимуляции в ответной реакции преобладали двигательные проявления, не носящие какого-либо направленного характера и эмоциональной выразительности (запрокидывание головы, вертикальное положение, прогибание спины, опрокидывание), которые можно рассматривать как постуральные реакции типа «реакции покрышки». Известно (26, 27), что ретикулярная формация среднего мозга, особенно у низкоорганизованных млекопитающих, включает примитивные субстраты моторной активности и осуществляет эфферентные функции, не исчезающие после выключения пирамидной и экстрапирамидной систем (40, 25). Более слабое раздражение гипоталамуса не вызывает постуральных реакций, но производит облегчающее влияние на эти механизмы, так что в процессе развития ориентировочно-исследовательской реакции (очевидно, за счет присоединяющихся кортико-ретикулярных влияний) кролик принимает специфическую позу «суслика».

Морфин в дозе 0,01 мг/кг, не изменяя (или даже укорачивая) латентный период разных компонентов ориентировочной реакции, угнетает те проявления, которые придают ей характер эмоциональной выразительности и направленности действия. Кролик почти перестает принюхиваться, реже оглядывается по сторонам, реже принимает позу суслика. В дозах 0,05—0,1 мг/кг все эти целесообразные действия полностью угнетаются, но сохраняются и даже облегчаются двигательные проявления типа постуральных реакций. Следовательно, морфин, так же как и в отношении реакции ярости, препятствует активации тех структур палеокортекса, которые ответственны за эмоционально-аффективную окраску и смысловую направленность поведенческой реакции. Вследствие этого уменьшаются также кортикофугальные влияния на ретикулярную формацию и резко обедняется общий объем ориентировочно-исследовательской реакции.

Аминазин в малых дозах (0,005—0,01 мг/кг), не изменяя эмоциональную выразительность и целенаправленность двигательных проявлений реакций (кролик продолжает обнюхивать углы камеры, оглядываться и пр.), уменьшает интенсивность реакции и увеличивает латентный период всех проявлений, включая реакцию настораживания. Однако незначительным усилением раздражения можно было полностью восстановить прежнюю интенсивность ответных проявлений. Следовательно, аминазин (в малых дозах) не угнетает механизм, связанный с интеграцией целесообразного поведения, но снижает возбудимость систем ретикулярной формации, ответственных за развитие всего комплекса реакции. Определяющее значение в данном случае имеет влияние аминазина на кортико-ретикулярные связи, так как от несколько больших доз (0,05—0,1 мг/кг) полностью подавляются более сложные компоненты реакции (поза суслика с оглядыванием) при сохранении простых проявлений ориентировочной

реакции. В таких дозах аминазин не изменяет проведения по восходящей системе ретикулярной формации, судя по тому, что реакция активации электроэнцефалограммы, вызванная афферентными стимулами (звук, свет), не угнетается. Не исчезали и такие элементы реакции настораживания, как учащение дыхания. Совершенно не изменялись от этих и значительно больших доз (2—3 мг/кг) постуральные тонические реакции мезэнцефалического происхождения.

Метамизил в дозах 0,01—0,05 мг/кг ослаблял одновременно все проявления ориентировочной реакции, придававшие ей целенаправленный характер, уменьшал количество и интенсивность движений и значительно увеличивал латентный период ответов. В большей дозе (0,5 мг/кг) метамизил полностью блокировал возможность воспроизведения ориентировочной реакции даже при усилении раздражения. Реакция настораживания угнеталась в меньшей степени и могла быть получена (до определенных доз) усилением стимуляции.

Опыты с применением нейротропных средств дают основание для следующих заключений. Аффективно-эмоциональный комплекс поведенческой реакции развивается посредством иных морфологических субстратов и функциональных связей, чем моторно-вегетативные проявления той же реакции. Доказательством этому является факт полного угнетения и устранения эмоциональных проявлений в реакциях «ярости», «ориентировки», «пищевой» после введения морфина или метамизила при сохранении всех внешних различимых моторных и вегетативных эффектов, свойственных данной реакции. Угнетение эмоциональной реакции под влиянием нейротропных средств не обусловлено снижением возбудимости нейронов заднего гипоталамуса, так как все прочие проявления специфической поведенческой реакции при этом сохраняются и, кроме того, усилением раздражения (после введения определенных доз этих соединений) эмоциональный компонент поведенческой реакции не может быть восстановлен.

Развитие эмоциональной реакции не связано с восходящей системой ретикулярной формации, так как разные нейротропные средства могут независимо подавлять либо один, либо другой тип реакций, связанных с этими системами (морфин подавляет эмоциональную выразительность реакции ярости в дозах, не изменяющих реакцию настораживания; аминазин уменьшает степень выраженности ориентировочной реакции без угнетения эмоциональных проявлений этой реакции).

На основании того, что реакция настораживания при стимуляции ряда гипоталамических образований имеет одинаковую выраженность и динамику развития, сопровождается изменениями биоэлектрической картины мозга, характерными для классической реакции активации электроэнцефалограммы и подавляется примерно одинаковыми дозами нейротропных средств, можно признать, что возникает она не непосредственно с тех субстратов, которые подвергались локальной стимуляции, а через одно-

типную для всех структур функциональную систему. Известно, что структуры заднего гипоталамуса связаны с ретикулярной формацией покрышки среднего мозга (подбугрово-покрышечный и мамилло-покрышечный пучки). Именно при стимуляции этих зон (n. mammillaris, n. supramammillaris и др.) возникает наиболее типичная реакция настораживания с небольшим латентным периодом (0,5—1 сек.) и состоящая из последовательно развивающегося комплекса проявлений (учащение дыхания, подъем ушей, головы, выпрямление передних лап, вытягивание шеи).

При использовании для целей фармакологического анализа одного лишь аминазина можно сделать неверное заключение о том, что все элементы поведенческой реакции, вызванные стимуляцией разных гипоталамических структур, обусловлены активацией нейронов, находящихся непосредственно в зоне стимуляции, так как при градуальном увеличении дозы аминазина происходит градуальное угнетение реакций. Однако данные с другими нейротропными средствами не дают возможности принять этот вывод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян Э. Б. О механизме влияния анальгетиков на процессы центрального торможения. Автореф. канд. дисс. Л., 1962.
2. Беритов И. С. Нервные механизмы поведения высших позвоночных. Изд. АН СССР. М., 1961.
3. Бондарев М. Г. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации. Л., 1963, стр. 216.
4. Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на процессы торможения центральной нервной системы. Автореф. дисс. докт. Л., 1957.
5. Вальдман А. В. В кн.: Новые данные по фармакологии ретикулярной формации. Л., 1958, стр. 13.
6. Вальдман А. В. Фармакология и токсикология, 1961, 24, в. 6, 643.
7. Вальдман А. В. В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, стр. 218.
8. Вальдман А. В. и Арушанян Э. Б. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации. Л., 1963, стр. 281.
9. Денисенко П. П. В кн.: Фармакология новых седативных средств. Л., 1962.
10. Ковалев Г. В. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации. Л., 1961, стр. 149 и 164.
11. Ковалев Г. В. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации. Л., 1963, стр. 237.
12. Ковалев Г. В. и Бондарев М. Г. Физиологический журнал СССР, 1962, 48, 1017.
13. Коган А. Б. Электрофизиологическое исследование центральных механизмов некоторых сложных рефлексов. М., 1949.
14. Козловская М. М. и Вальдман А. В. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации. Л., 1963, стр. 116.
15. Хаютин В. М. Функциональная организация сосудодвигательных рефлексов. Автореф. дисс. докт., 1962.

16. Alexander R. S. J. Neurophysiol., 1946, 9, 205.
17. Bach L. M. N. J. Neurophysiol., 1950, 13, 259; Am. J. Physiol., 1952, 171, 417.
18. Bard P. Am. J. Physiol., 1928, 84, 490.
19. Brücke F., Sailer S., Stumpf Ch. Arch. exper. Path. Pharm., 1958, 232, 433.
20. (Brodal A.) Бродал А. Ретикулярная формация мозгового ствола. М., 1960.
21. Chatfield P. O., Purpura D. P. Amer. J. Physiol., 1953, 172, 632.
22. Fulton J. F., Liddell E. G. Rioch. D. McK. Brain, 1930, 53, 327.
23. Hess W. R. Hypothalamus und Thalamus. Stuttgart, 1956.
24. Hess W. R., Akert K., McDonald D. A. Brain, 1952, 75, 244.
25. Hinsley J. C., Ranson S. W., Dixon H. H. Arch. Neurol. Psychiatr., 1930, 24, 966.
26. Ingram W. R., Ranson S. W., Hannet F. I., Zeiss F. R., Terwilliger E. H. Neurol. Psychiatr., 1932, 28, 513.
27. Jenker F. L., Ward A. A. Arch. Neurol. Psychiatr., 1953, 70, 489.
28. Kaada B. R. Acta physiol. scand., 1951, 24, Supl. 83.
29. Lindsley D. B. Res. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Dis., 1952, 30, 174.
30. (Magoun H.) Мэрун Г. Бодрствующий мозг. ИЛ., 1960.
31. Magoun H. W., Rhines R. J. Neurophysiol., 1946, 9, 165.
32. McLean P. D. Neurosurgery, 1954, 11, 29.
33. Monnier M. Rev. Neurol., 1938, 70, 521.
34. Oberholzer R. J. H. Physiol. Rev., 1960, 40, Suppl. 4, 179.
35. Pitts R. F., Magoun H. W., Ranson S. W. Amer. J. Physiol., 1939, 126, 673.
36. Pribram K. H. In Electrical Stimulation of the Brain. Texas Press, 1961.
37. Ranson S. W., Hinsley J. C. J. Nerv. Ment. Dis., 1929, 70, 584.
38. Ranson S. W., Magoun H. W. Ergebn. Physiol., 1939, 41, 57.
39. Sailer S., Stumpf Ch. Arch. exper. Path. pharmacol., 1957, 231, 63.
40. Thiele F. Proc. Roy. Soc. Biol. (L.), 1905, 76, 360.
41. Wang S. C., Ranson S. W. J. Comp. Neurol., 1939, 71, 437.
42. Wikler A. Pharmacol. Rev., 1950, 2, 435.
43. Woodworth R. S., Sherrington C. S. J. Physiol., 1904, 31, 234.

О РОЛИ СЕРОТОНИНА В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Е. А. ГРОМОВА

*Институт нормальной
и патологической физиологии
АМН СССР (Москва)*



В сложном процессе нейро-гуморальной регуляции функций организма существенная роль принадлежит биологически активным веществам, образующимся в процессе его жизнедеятельности. Среди них за последнее время внимание исследователей привлекает 5-окситриптамиин, или серотонин.

Серотонин образуется в организме в процессе обмена веществ из пищевого L-триптофана и обладает широким спектром действия, участвуя в регуляции функций сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и в деятельности центральной нервной системы.

Наличие больших концентраций серотонина в определенных структурах головного мозга, высокая реактивность последнего к воздействию экзогенного серотонина, повышение его концентрации в оттекающей от

мозга крови при длительном раздражении некоторых черепномозговых нервов — все это послужило основанием для представления о медиаторной функции серотонина. Возникли понятия о серотонинэргических и серотонинореактивных структурах мозга.

На основании экспериментальных данных, установивших потенцирующее действие серотонина в отношении некоторых наркотиков, а также на основании снижения двигательной активности животных под влиянием серотонина возникло представление об его антисудорожном действии, подтвержденное фармакологическими исследованиями (6, 7, 9, 13, 19).

В результате было высказано предположение о том, что нарушение нормального метаболизма серотонина в организме может играть определенную роль в генезе судорожных состояний (18).

Американскими исследователями Wolley и Shaw и независимо от них шотландским ученым Gaddum было высказано также предположение о том, что серотонин имеет прямое отношение к психической деятельности человека. Это предположение основывается на том, что ряд синтезированных препаратов и алкалоидов растительного происхождения, являющихся антагонистами серотонина, обладают свойством вызывать кратковременные психозы, сопровождающиеся галлюцинациями и другими расстройствами психической деятельности.

Исходя из представления о том, что эти вещества воздействуют на те же самые рецепторы, что и серотонин, вытесняя его из мозговой ткани (чем и обусловлен их антагонизм), указанные авторы предполагают, что психические нарушения при этом связаны с нарушением функции серотонина. Отсюда они сделали вывод, что в обычных условиях участие серотонина в обмене мозговой ткани является необходимым для поддержания нормальной психической деятельности человека.

Эти гипотезы о роли серотонина в функциях центральной нервной системы и в психической деятельности человека послужили мощным толчком к интенсивному изучению характера и механизма действия серотонина на различные нейрофизиологические процессы.

В результате были получены данные, свидетельствующие о том, что введенный в организм животных серотонин оказывает значительное влияние как на спонтанную электрическую активность мозга, так и на синаптические процессы (3, 4, 11, 12, 14, 15).

Анализ литературы, посвященной этим вопросам, показывает, что в наблюдениях ряда исследователей имеются большие противоречия, ведущие к различным толкованиям роли серотонина в деятельности центральной нервной системы. Очевидно, что для более полного понимания функции серотонина в нейрофизиологических процессах необходимы еще дальнейшие экспериментальные исследования.

Настоящее исследование посвящено изучению характера действия серотонина на различные отделы центральной нервной системы. Изучался

характер влияния серотонина на спонтанную электрическую активность и вызванные потенциалы головного мозга, на возбудимость некоторых его структур и сегментарные рефлекторные процессы спинного мозга.

Изучение механизма действия серотонина на головной мозг проводилось в условиях хронического эксперимента на кроликах с вживленными в головной мозг электродами.

Операция вживления электродов производилась под уретановым наркозом за 8—10 дней до исследования. Кортиковые электроды фиксировались в кости черепа эпидурально, подкорковые вводились в различные области гипоталамуса с помощью стереотаксического аппарата Хорслей — Кларка в модификации Дея по координатам для мозга кролика, составленным C. Sawjer, J. Everett и J. Green (17).

После введения в мозг электроды фиксировались на кости черепа зубным фосфатцементом. Локализация электродов в подкорковых структурах мозга по окончании опытов определялась гистологически. Регистрация спонтанной электрической активности мозга производилась биполярно, одновременно с записью электрокардиограммы и дыхания на общую бумажную ленту восьмиканального энцефалографа фирмы «Кайзер». С целью определения возбудимости гипоталамических структур в опытах наносилось электрическое раздражение этих структур (90 гц, 1 мсек) в течение 6—8 секунд с определением порогов этого раздражения, вызывавшего реакцию в электроэнцефалограмме коры головного мозга и изменения ритма сердца и дыхания.

В части опытов изучалось влияние серотонина на вызванные потенциалы коры головного мозга, которые регистрировались также на чернильнопишущем энцефалографе биополярно с электродов зрительной ее области, в ответ на фотостимуляцию. Серотонин вводился в краевую вену уха кроликов.

Изучение характера влияния серотонина на спинномозговые рефлексы производилось методом моно- и полисинаптических испытаний в острых опытах на кошках с перерезанным на уровне C_7 — Th_1 спинным мозгом.

В качестве моносинаптического рефлекса использовался экстензорный рефлекс с nn. *gastrocnemius et tibialis*, которые раздражались одиночными импульсами электрического тока. Полисинаптический рефлекс вызывался раздражением n. *suralis*. Регистрация ответных потенциалов производилась с ипсилатеральных передних корешков спинного мозга сегментов L_7 и S_1 , на расстоянии 1,5—2 см от его поверхности. Соседние корешки L_5 и L_6 перерезались. Регистрация осуществлялась с помощью универсального индикатора фирмы «Диза».

Серотонин вводился в локтевую вену или в брюшную аорту через катетер, подводившийся из бедренной артерии.

Внутривенное введение серотонина кроликам в дозе 1—2 мг/кг вызывало значительные и длительные изменения спонтанной электрической активности мозга наряду со слабым седативным эффектом.

В опытах К. Н. Ткаченко было установлено, что изменения электроэнцефалограммы при этом имели двухфазный характер (рис. 1). Вначале, т. е. во время введения серотонина и в первые секунды после его окончания, на электроэнцефалограмме наблюдалось появление медленных высоковольтных колебаний во всех ее отведениях как корковых, так и гипоталамических (рис. 1, *Б*).

В дальнейшем эти медленные колебания сменялись длительной реакцией активации коры головного мозга, имеющей у кроликов столь характерное электрографическое выражение: упорядочивание ритма потенциалов в затылочных ее областях и десинхронизация электрической активности в меторных зонах (рис. 1, *В*). В гипоталамусе в это время наблюдалось восстановление исходного фона.

Действие указанных доз серотонина на спонтанную ЭЭГ кроликов продолжалось в течение 2—3 часов. При этом на фоне активной электроэнцефалограммы иногда появлялись периоды преобладания медленных потенциалов во всех ее отведениях, в том числе и в гипоталамусе.

Описанные сдвиги спонтанной электрической активности мозга сопровождались изменениями вызванных потенциалов.

В опытах В. Н. Проводиной было отмечено значительное сни-

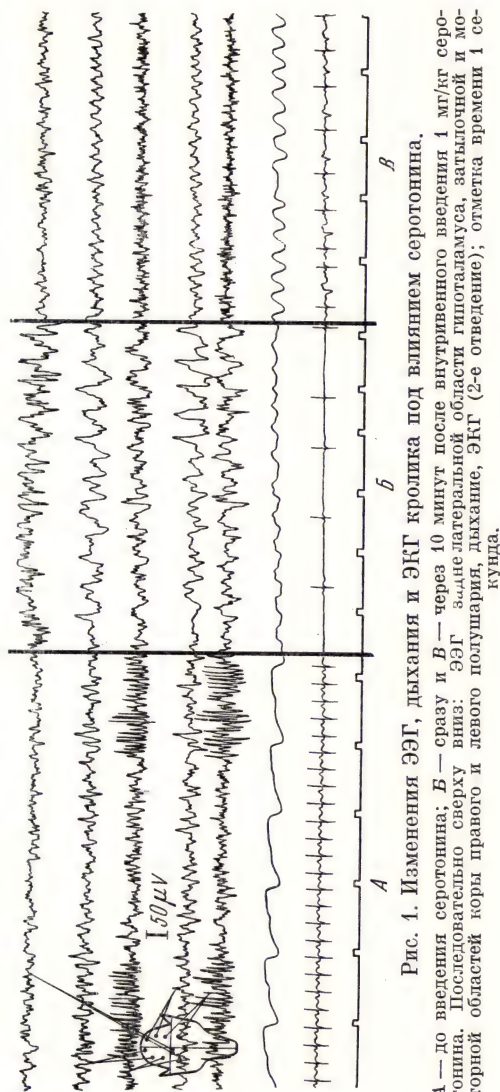


Рис. 1. Изменения ЭЭГ, дыхания и ЭКГ кролика под влиянием серотонина.

А — до введения серотонина; Б — сразу и В — через 10 минут после внутривенного введения 1 мг/кг серотонина. Последовательно сверху вниз: ЭЭГ затылочной области гипоталамуса, затылочной и моторной областей коры правого и левого полушария, дыхание, ЭКГ (2-е отведение); отметка времени 1 секунда.

жение амплитуды вызванных фотостимуляцией потенциалов зрительной области коры головного мозга в первый момент после внутривенного введения серотонина ненаркотизированным кроликам. Это снижение

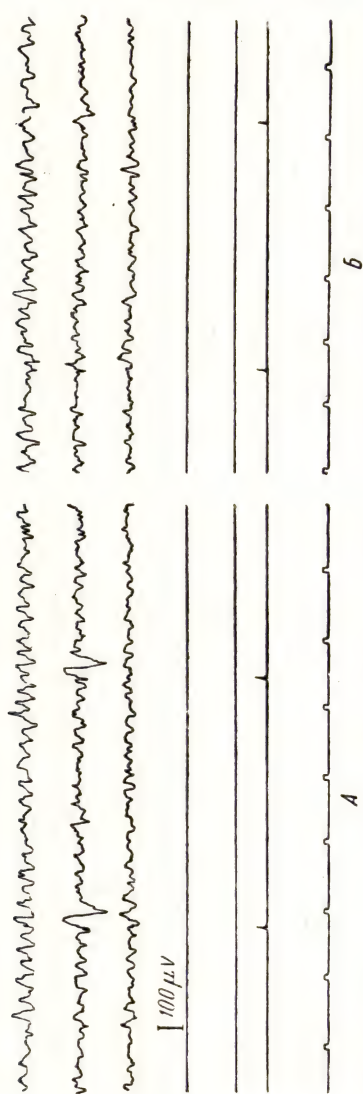


Рис. 2. Изменения вызванных потенциалов зрительной области коры головного мозга кролика под влиянием серотонина.

А — до введения серотонина; Б — сразу после внутривенного введения 2 мг/кг серотонина. Последовательно сверху вниз: ЭЭГ заднего гипоталамуса (ВП) контралатеральной зрительной коры, ВП ipsilaterальной зрительной коры, отметка всплеск света; отметка времени 1 секунда.

было особенно выражено со стороны отрицательного компонента вызванного потенциала (рис. 2).

В более поздние периоды действия серотонина вызванные потенциалы зрительной коры испытывали разные изменения, закономерно совпадавшие с изменением фоновой электрической активности мозга. На фоне медленных высокоамплитудных колебаний потенциалов в корковой электроэнцефалограмме вызванные потенциалы имели большую амплитуду, чем на фоне низкоамплитудных потенциалов. Изменения амплитуды и конфигурации вызванных потенциалов при этом также были более выраженными в отрицательной их фазе (рис. 3).

Изучение характера действия серотонина на гипоталамические структуры позволило установить, что он оказывает существенное влияние на гипоталамокортикальные взаимоотношения.

Как нами было показано ранее (2), пороговые раздражения различных областей гипоталамуса кроликов ритмическими импульсами электрического тока вызывают реакцию активации в электроэнцефалограмме. Типичный пример такой реакции активации коры головного мозга в ответ на пороговое раздражение гипоталамуса представлен на рис. 4. Электроды у данного кролика находились в вентромедиальном ядре гипоталамуса (рис. 5).

Аналогичную реакцию со стороны корковой электроэнцефалограммы можно было наблюдать также при пороговом раздражении других областей гипоталамуса: преоптической, супраоптической, заднелатеральной,

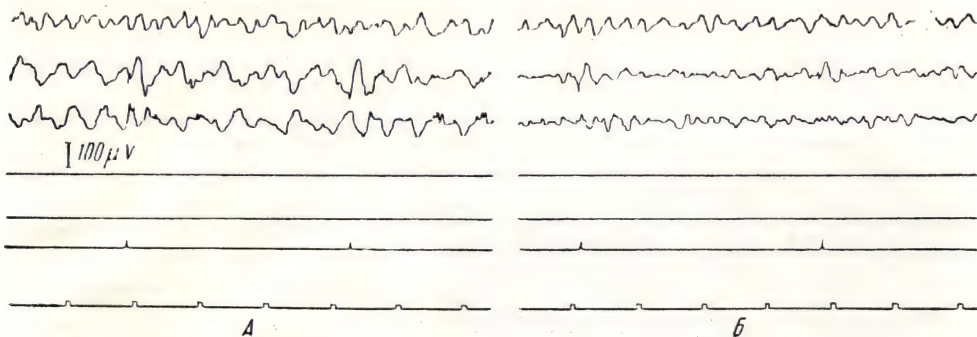


Рис. 3. Соотношение характера ВП и фоновой электрической активности коры головного мозга кролика в разные фазы действия серотонина.

Обозначения те же, что и на рис. 2. А — вызванные потенциалы зрительной коры на фоне медленных волн ЭЭГ; Б — вызванные потенциалы на фоне низкоамплитудных волн ЭЭГ.

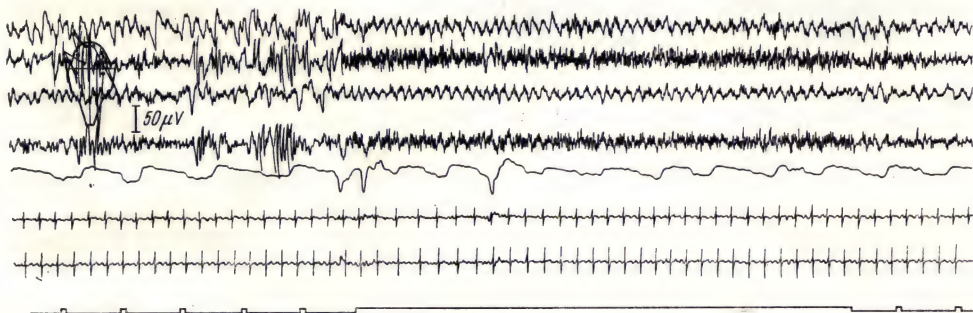


Рис. 4. Изменения ЭЭГ, дыхания и ЭКГ кролика при пороговом раздражении вентромедиального ядра гипоталамуса (90 гц, 1 мсек, 1,5 в).

Видны реакция активации в корковой ЭЭГ, урежение ритма сердца и нарушения ритма дыхания при раздражении гипоталамуса. Последовательно сверху вниз: ЭЭГ зрительной и моторной областей коры правого и левого полушария, дыхание, ЭКГ (2-е стандартное Гп 4 отведение); отметка времени 1 секунда. Подъем кривой отметки времени соответствует моменту раздражения гипоталамуса.

супрамамиллярной и дорсомедиального ядра. Внутривенное введение животным серотонина сопровождалось снижением возбудимости гипоталамуса к действию электрического тока. Это выражалось в том, что пороговое

раздражение гипоталамуса электрическим током, вызывавшее до введения серотонина реакцию активации в электроэнцефалограмме, переставало вызывать эту реакцию.

На рис. 6 представлены результаты опыта с раздражением преоптической области гипоталамуса у кролика до введения (верхний снимок) и через 10 минут после внутривенного введения 1 мг/кг серотонина (нижний снимок). Как видно из рисунка, реакция активации, наблюдавшаяся на электроэнцефалограмме во время раздражения гипоталамуса до серотонина, отсутствовала после его введения. Потребовалось значительное усиление раздражения для ее воспроизведения. Таким образом, серотонин оказывал блокирующее действие на активирующее влияние гипоталамуса в отношении коры головного мозга.

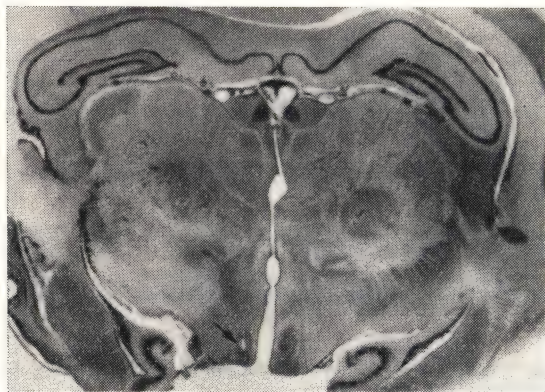


Рис. 5. Локализация вживленного электрода (указано стрелкой) в вентро-медиальном ядре гипоталамуса у кролика, ЭЭГ которого представлена на рис. 4.

Изучение характера действия серотонина на моно- и полисинаптические рефлексy по описанной выше методике позволило установить, что он оказывает двухфазный эффект на эти рефлексy.

В опытах С. А. Скуратовой было показано, что внутривенное введение серотонина спинальным кошкам в дозах от 10 до 150 мкг/кг вызывает вначале резкое снижение экстензорного моносинаптического рефлексa, в некоторых опытах полное исчезновение. Это снижение амплитуды моносинаптического рефлексa было кратковременным (0,5—2 минуты) и в дальнейшем оно сменялось восстановлением ее исходной величины, сопровождавшимся последующим увеличением потенциала, достигавшим в отдельных опытах до 200% по отношению к первоначальной амплитуде моносинаптического ответа. Фаза усиления моносинаптического рефлексa была более продолжительной, варьируя от 10 минут до 1 часа, после чего величина амплитуды моносинаптического ответа возвращалась к исходной. Латентный период моносинаптического рефлексa, составлявший обычно 2,5—3,5 мсек, под влиянием серотонина существенно не изменялся даже в моменты наиболее сильных колебаний амплитуды потенциала.

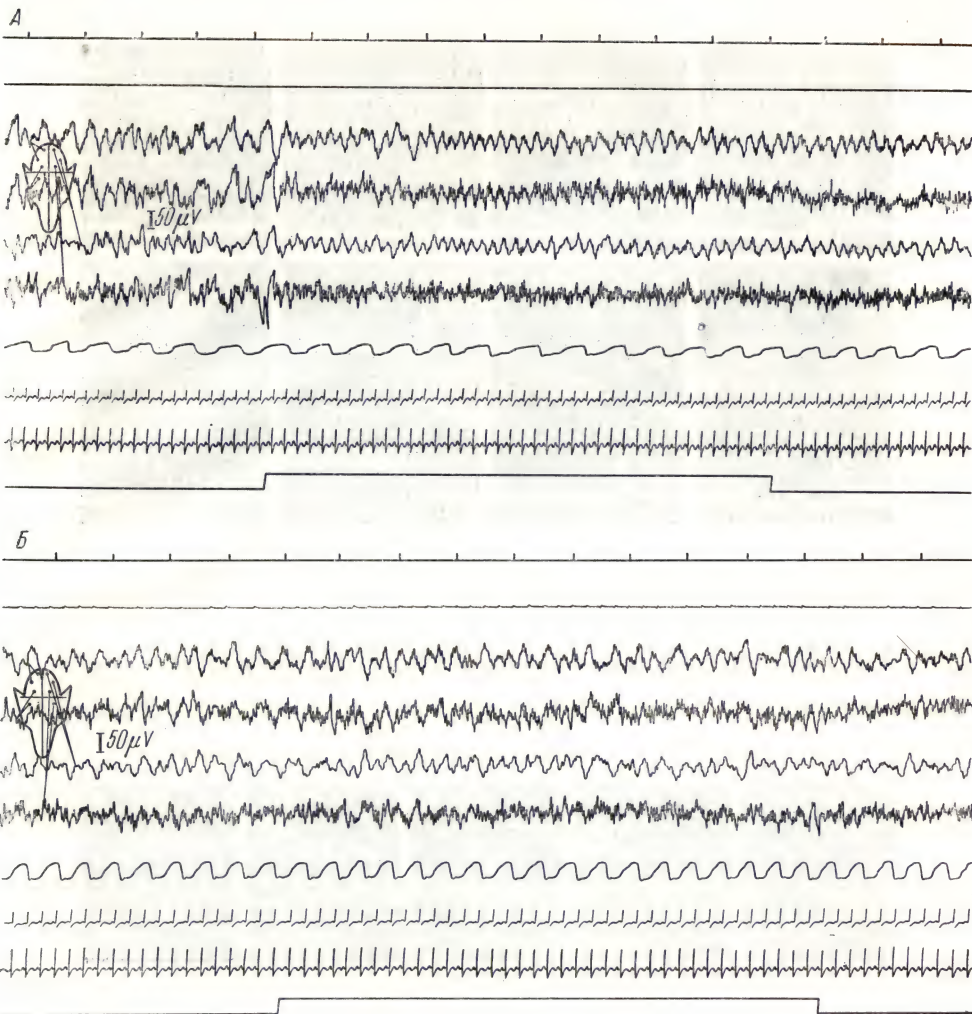


Рис. 6. Реакция ЭЭГ, дыхания и ЭКГ кролика на раздражение преоптической области гипоталамуса (90 гц, 1 мсек, 4 в.) до введения серотонина (А) и через 10 минут после внутривенного введения 1 мг/кг серотонина (Б).

Последовательно сверху вниз отметка времени 1 секунда. ЭЭГ зрительной и моторной областей коры правого и левого полушария, дыхание, ЭКГ (2-е и грудное правое 4 отведения). Подъем нижней линии соответствует моменту раздражения гипоталамуса.

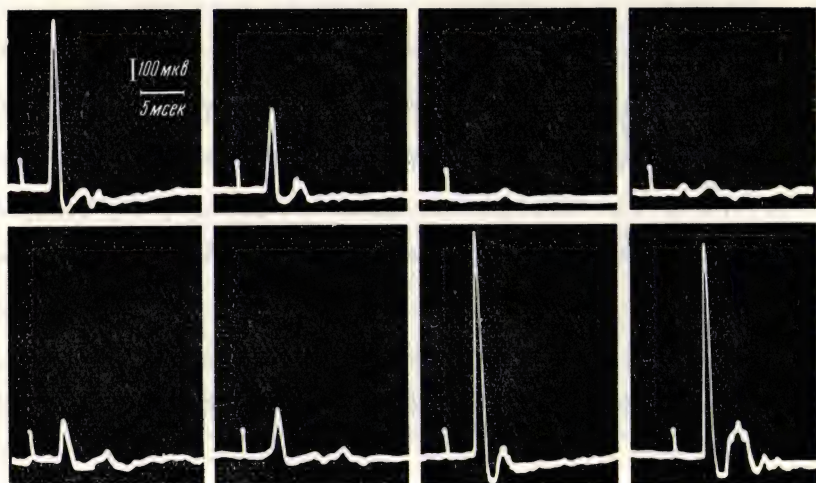


Рис. 7. Динамика изменений амплитуды моносинаптического ответа в переднем корешке S_1 спинного мозга кошки на одиночное раздражение п. *gastrocnemius*, под влиянием серотонина.

Последовательно слева направо: верхний ряд — величина исходного потенциала до серотонина, через 5, 30, 40 секунд после введения его в локтевую вену (35 мкг/кг); нижний ряд — через 1, 1½, 5 и 20 минут после инъекции.

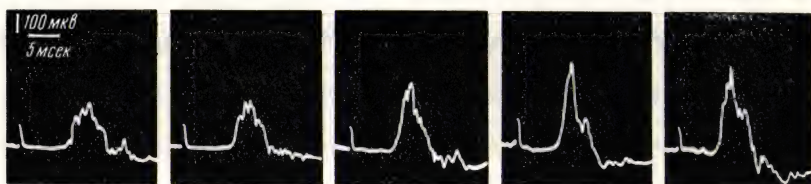


Рис. 8. Динамика изменений величины полисинаптического ответа в переднем корешке L_7 спинного мозга кошки, вызванного одиночным электрическим раздражением п. *suralis*, под влиянием серотонина.

Слева направо: величина исходного ответа до введения серотонина, через 30 секунд, 1, 2, 3 минуты после внутривенного введения 40 мкг/кг серотонина.

На рис. 7 представлена динамика изменений моносинаптического рефлексa, вызывавшегося раздражением икроножного нерва, наступивших после введения 35 мкг/кг серотонина в локтевую вену кошки. Можно видеть значительное снижение электрического потенциала моносинаптического ответа в первой фазе и усиление его во второй фазе действия серотонина, которое в данном случае продолжалось около 30 минут.

Изменения полисинаптических ответов под влиянием серотонина также были двухфазными.

Однако в отличие от моносинаптических ответов фаза снижения полисинаптических ответов была менее выраженной и очень кратковременной, вследствие чего ее не всегда удавалось зарегистрировать. Вторая фаза — усиление полисинаптических рефлексов — была достаточно выраженной, но также менее продолжительной, чем фаза усиления моносинаптических ответов.

На рис. 8 представлена динамика изменений под влиянием серотонина полисинаптического ответа, вызванного раздражением п. *suralis*. Фаза снижения амплитуды этого ответа в данном опыте была очень кратковременной и на рисунке не отражена.

Сопоставление во времени динамики изменений моно- и полисинаптических ответов, возникающих под влиянием серотонина, показало, что фаза максимального снижения моносинаптического ответа соответствует фазе максимального увеличения амплитуды полисинаптического ответа (рис. 9). При повторных введениях серотонина одному и тому же животному наблюдалось усиление и удлинение продолжительности второй фазы действия серотонина, т. е. фазы увеличения амплитуды рефлексорных ответов.

Переходя к обсуждению представленных данных, прежде всего можно сделать несомненный вывод о том, что серотонин оказывает сильное влияние на функциональное состояние различных отделов центральной

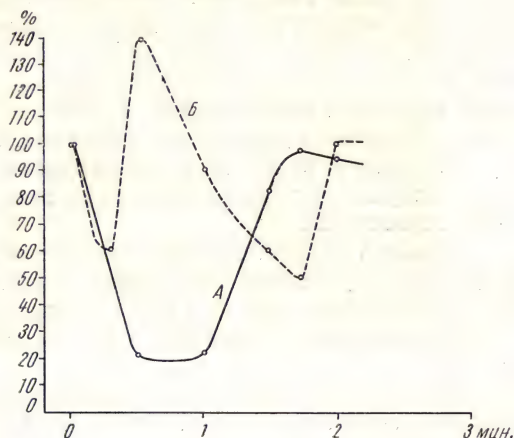


Рис. 9. Соотношение во времени изменений величины моно- и полисинаптических ответов, наступивших после внутривенного введения 80 мкг/кг серотонина.

А — кривая изменений амплитуды моносинаптического ответа; Б — кривая изменений величины амплитуды полисинаптического ответа. По ординате — величина амплитуды в процентах по отношению к исходной, взятой за 100, по абсциссе — время в минутах после введения серотонина.

нервной системы. Учитывая, что серотонин является промежуточным продуктом обмена организма, можно полагать, что ему принадлежит определенная роль в функциональной деятельности центральной нервной системы. Однако сделать обобщающее заключение относительно характера этой роли в настоящее время трудно. С одной стороны, наши данные показывают, что серотонин при внутривенном введении в первую фазу своего действия резко снижает моносинаптические и полисинаптические рефлекторные ответы спинного мозга и вызванные потенциалы коры головного мозга. Имеются данные других исследователей, свидетельствующие о том, что серотонин при аппликации на поверхность мозга снижает величину корковых потенциалов. А. Marazzi (15) установил, что серотонин снижает транскаллозальные потенциалы.

D. Curtis и R. Davis (8) обнаружили снижение вызванного потенциала в латеральном колленчатом теле при электрофоретическом введении туда серотонина.

Казалось бы, все эти данные подтверждают представление о тормозном медиаторном действии серотонина. Однако в условиях целостного организма при интактной нервной системе мы, так же как и другие исследователи (4, 16), наблюдали длительное активирующее действие серотонина на кору головного мозга. Это противоречие, по-видимому, в какой-то мере можно объяснить на основании наших данных, показавших двухфазное действие серотонина и преобладание длительности второй фазы его действия, особенно при повторных его введениях.

Исходя из представлений П. К. Анохина (1) о различном генезе положительного и отрицательного компонентов вызванного потенциала, можно думать также, что снижение отрицательного компонента вызванного потенциала под действием серотонина обусловлено его первичным действием на подкорковые активирующие структуры мозга. В частности, в свете гипотезы Brodie и Shore (5) об антагонистическом действии адренергических и серотонинергических структур мозга на кору можно предположить, что вызванное серотином снижение гипоталамокортикальных влияний сопровождается усилением влияния адренергических структур мезенцефалической ретикулярной формации, что находит свое отражение в изменении отрицательного компонента вызванных корковых потенциалов.

Установленное нами влияние серотонина на гипоталамус может иметь и самостоятельный интерес. В связи с тем что гипоталамус является главным фокусом подкорковой интеграции вегетативных функций, можно думать, что функциональные его изменения под влиянием серотонина играют определенную роль в механизмах действия серотонина на сердечно-сосудистую систему.

Представленные экспериментальные данные были получены при введении экзогенного серотонина в дозах, в 2—4 раза превышающих нор-

мальную концентрацию серотонина в крови подопытных животных. Меньшие его дозы, не превышавшие физиологической нормы, характерной для каждого из обоих видов животных (кролики, кошки), не оказывали существенного влияния на изучавшиеся нейрофизиологические процессы. Очевидно, это обусловлено тем, что серотонин при внутривенном его введении быстро инактивируется тромбоцитами, которые, как известно, обладают свойством адсорбировать свободный серотонин крови.

Для более глубокого понимания функции серотонина в деятельности центральной нервной системы необходимы дальнейшие исследования с использованием различных приемов, направленных на изменение отдельных стадий метаболизма серотонина в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. В кн.: Основные вопросы электрофизиологии центральной нервной системы. Киев., 1962, стр. 145—149.
2. Громова Е. А., Ткаченко К. Н., Проводина В. Н. Физиологический журнал СССР им. Сеченова, 1965, 51, № 6, 768—775.
3. Ильячонок Р. Ю. Автореф. дисс. докт. Томск, 1963.
4. Ильячонок Р. Ю. и Назаров Л. А. ДАН СССР, 1963, т. 149, 5, 1 217—1220.
5. Brodie B. B., Shore P. A. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 631—642.
6. Brown B. B. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 3, 677—685.
7. Cahn J., Herold M., Georges G., Pierre R. Therapie, 1958, 13, 3, 464—469.
8. Curtis D. R., Davis R. Nature, 1961, 192, 1083—1084.
9. Feldberg W., Cherwood S. J. Physiol., 1954, 123, 148—167.
10. Gaddum J. H. Ciba Symposium on Hypertension. London, 1954.
11. Koella W. P., Smythies J. R., Bull D. M. and Levj C. K. Amer. J. Physiol., 1960, 198, 1, 205—212.
12. Koella W. P., Czicman J. S. Am. J. Physiol., 1963, 204, 5, 873—880.
13. Laborit H., Coirauet R., Broussolle B., Perrimond R., Trousset R. Niauxut. Annales medico-psychologiques, 1958, 116, 2, 1, 60—78.
14. Mantegazzini P. Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 112, 199—211.
15. Marazzi A. S. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 496—507.
16. Monnier M. Arch. Intern. pharmacodyn., 1960, 124, 3—4, 281—301.
17. Sawjer C. H., Everett J. W., Green J. D. J. Comparaf. Neurol., 1954, 101, 3, 801—824.
18. Scarinci V. Цит. А. Я. Могилевский. Успехи современной биологии, 1960, 50, 3(6), 322—336.
19. Udenfriend S., Bogdansky D., Weissbach H. Metabolism of the Nervous system. London, 1957, p. 43.
20. Wolley D. W., Shaw E. Science, 1954, 119, 587.

ВВЕДЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Г. Н. КАССИЛЬ
*Лаборатория нервных
и гуморальных регуляций
Академии наук СССР
(Москва)*



Непосредственное действие химических веществ на головной и спинной мозг является одной из интереснейших проблем современной биологии. В ней многое остается неясным, хотя экспериментальных данных по этому вопросу, казалось бы, более чем достаточно.

Еще в конце XIX века было отмечено, что некоторые химические вещества, введенные в отдельные участки мозга или в ликворную систему, вызывают несколько необычные эффекты, во многих отношениях отличающиеся от эффектов, наблюдаемых при введении тех же веществ в желудочно-кишечный тракт, кровь, под кожу, в мышцы, брюшину и т. д.

Феномен этот описали Tillie (37), Pagano (32), Л. С. Штерн и Rothlin (36) и многие другие, но систематическое изучение его началось лишь после появления работ Л. С. Штерн и Gautier (35), посвященных взаимо-

отношениям между кровью, цереброспинальной жидкостью и центральной нервной системой.

В дальнейшем Л. С. Штерн и ее сотрудники [Г. Я. Хволес, Я. А. Росин, Г. Н. Кассиль и др. (20, 23, 25)], посвятившие ряд исследований центральному действию различных биологических активных веществ (солей, метаболитов, гормонов, медиаторов) на физиологические функции организма, разработали теорию «противоположной», «антагонистической» реакции нервных элементов, расположенных по разные стороны гемато-энцефалического барьера, на одно и то же химическое раздражение. Согласно этой теории, вещество, введенное в ликворную систему (в подмозжечковую цистерну или желудочки мозга), вызывает эффект, противоположный обычному, наблюдаемому при введении того же вещества в кровь.

Большой экспериментальный материал, накопленный школой Л. С. Штерн, показал, что введенные в мозг адренергические вещества вызывают в основном парасимпатические эффекты, а холинергические вещества — симпатические эффекты.

Результаты, полученные разными авторами, собраны в монографии Я. А. Росина (24).

В свете учения о гемато-энцефалическом барьере антагонистическая реакция центральных и периферических отделов нервной системы на действие одних и тех же химических раздражителей является одним из факторов регуляции функций. Однако фактический материал, которым мы располагаем в настоящее время, охватывает в основном внешние проявления реакции нервных центров на химическое раздражение, но отнюдь не раскрывает ее интимных механизмов. Проблема осложняется еще потому, что имеется немало экспериментальных данных, не подтверждающих и даже опровергающих общие закономерности. Это зависит, по-видимому, как от особенностей действия испытуемых веществ, так и от различий в методах исследования.

Приведенные в литературе данные, как и результаты собственных исследований, не позволяют в настоящее время решить все вопросы, связанные с механизмом действия химических веществ на центры головного мозга. Мы находимся лишь в преддверии этой сложной проблемы. Но некоторые результаты, полученные нами совместно с группой сотрудников лаборатории нервных и гуморальных регуляций АН СССР [И. Л. Вайсфельд, Ю. М. Гальперин, М. Ю. Григорьев, Л. П. Латаш, М. Л. Райт, Э. М. Рутман, Д. И. Шагал, Г. Л. Шрейберг (1, 11, 17, 22)] позволяют сделать предварительные выводы о характере явлений, наблюдаемых при введении некоторых биологически активных веществ в центральную нервную систему.

Методы введения химических веществ в центральную нервную систему. Для введения химических и биологиче-

ски активных веществ в центральную нервную систему применяются различные способы. Описаны методы введения под твердую мозговую оболочку, в большую подмозжечковую цистерну, поясничный мешок, боковые желудочки мозга, определенные участки мозговой ткани. Клиницисты предпочитают поясничный прокол, экспериментаторы — субокципитальное введение. Предложенное Л. С. Штерн введение вещества в желудочки мозга было усовершенствовано Feldberg и его сотрудниками, предложившими специальную канюлю для хронических опытов (27). Некоторые исследователи используют метод искусственной перфузии желудочков. В последние годы опубликован ряд работ с введением испытуемых веществ в строго локализованные нервные образования через вживленные в мозг микроканюли (19, 8).

Разнообразие методических приемов приводит к противоречивости результатов. Достаточно указать, что эффекты, наблюдаемые при введении вещества в подмозжечковую цистерну посредством субокципитального прокола и в желудочки мозга через канюлю Фельдберга, отнюдь не идентичны. Инъекция красителей показывает, что в зависимости от способа введения прокрашиваются различные нервные образования (26, 34, 5). Так, через 5—10 минут после субокципитального введения прокрашиваются продолговатый мозг и частично сильвиев водопровод. В боковых желудочках краситель не обнаруживается. При введении красителя в боковой желудочек прокрашиваются его стенки и сильвиев водопровод, иногда спинномозговой канал, основание и боковые поверхности мозга.

М. Ю. Григорьев показал также, что во многих отношениях физиологический эффект при субокципитальном и интравентрикулярном введении веществ различен. Субдуральное введение вообще не приводит к цели, так как введенное вещество всасывается в кровь и не достигает нервных центров. Перфузия желудочков, несмотря на всю заманчивость этого способа, мало пригодна для изучения действия тех или других химических веществ на центральную нервную систему. Перфузируемое вещество стекает по эпендиме желудочков и почти не проникает в паренхиму мозга из-за отсутствия необходимого давления, имеющего место в обычно замкнутой системе ликворных пространств. Что касается поясничного прокола, то он пригоден только для терапевтических целей или для решения некоторых вопросов физиологии спинного мозга.

Собственные исследования. В течение ряда лет (1949—1963) мы изучали действие некоторых холиномиметических препаратов (ацетилхолина, карбохолина, галантамина) при введении их в центральную нервную систему на поведение животных, электрическую активность головного мозга, вегетативные функции, сердечно-сосудистую систему, дыхательный аппарат, моторику кишечного тракта, нейро-эндокринно-гуморальные механизмы регуляции функций. Вещества вводились через вживленную канюлю в желудочки мозга и субокципитально в подмозжеч-

ковую цистерну. В отдельной серии опытов, проводившихся Г. Л. Шрейбергом совместно с Эндрюци (Венгрия), был использован метод введения микроканюли. Подопытными животными служили крысы, кролики, кошки, собаки. Ацетилхолин вводили в дозе 5—50 мкг, карбохолин — 1—50 мкг, галантамин — 2—4 мг.

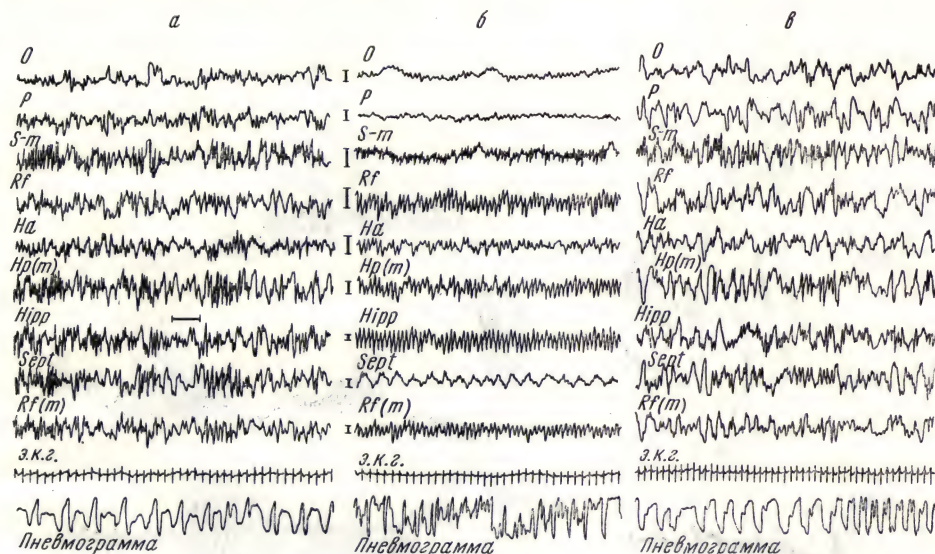


Рис. 1. Изменение электрической активности головного мозга кролика при внутрижелудочковом введении карбохолина и последующем введении атропина.

А — исходный фон (в покое); Б — после введения 20 мкг карбохолина в боковой желудочек мозга; В — после последующего внутривенного введения атропина (3 мг/кг). Обозначения отведений: О — затылочное; Р — теменное; S-m — сенсомоторное (корковое); Rf — ретикулярная формация среднего мозга; Ha — передняя гипоталамическая область; Hp — задняя гипоталамическая область; Hipp — гиппокамп; Sept — септальная область. Монопольное отведение. Калибровка — 50 мВ и 1 секунда.

После введения ацетилхолина и карбохолина как в желудочки мозга, так и субокципитально у животных наблюдается сложный комплекс явлений, характеризующих активацию отделов головного мозга. К ним относятся общее возбуждение животного, тревога, страх, двигательное беспокойство, дрожь, резкое углубление дыхания, повышение кровяного давления, обильное слюноотделение (густая, вязкая слюна), расширение зрачка, экзофтальм, слезотечение, повышение возбудимости коры, подергивание мышц, чесательный рефлекс, принюхивание. У собак при субокципитальном введении пульс учащается, у кроликов при интравентрикулярном введении замедляется.

У кроликов отмечаются характерные сдвиги со стороны электроэнцефалограммы. Фоновая электрическая активность покоя в виде высокоамплитудных медленных волн 1—4 в секунду и всплеск веретен ритма 15—16 в секунду сменяется резко выраженной картиной активации, характеризующейся десинхронизацией в новой коре, особенно в сенсомотор-

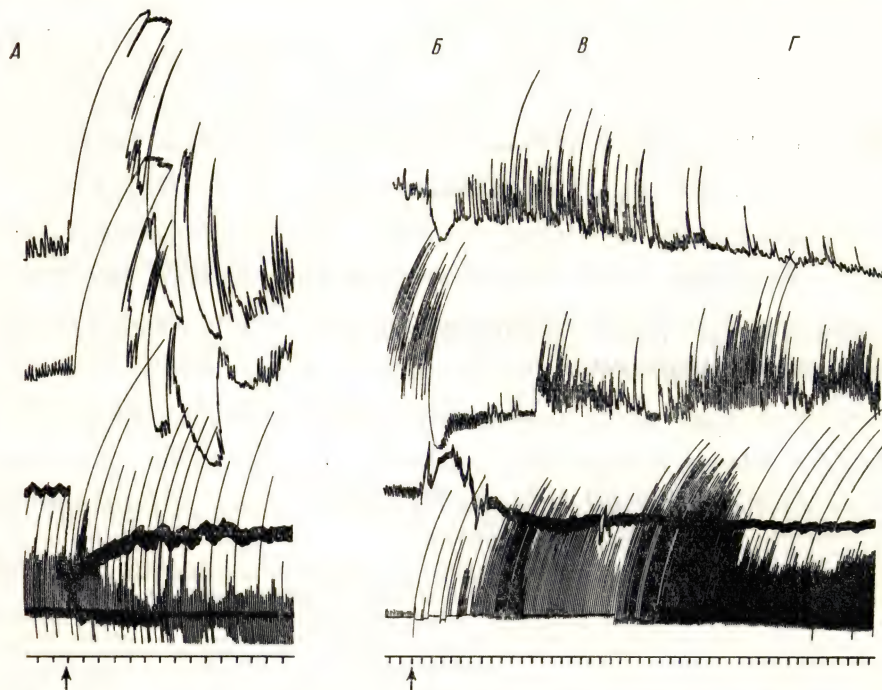


Рис. 2. Реакция на внутривенное и субокципитальное введение карбохолина.

А — реакция на внутривенное введение; Б — первая фаза реакции на субокципитальное введение; В — вторая фаза реакции на субокципитальное введение; Г — третья фаза реакции на субокципитальное введение. Сверху вниз: запись моторики иннервированной петли кишечника, запись моторики денервированной петли кишечника, регистрация артериального давления, регистрация дыхания, отметка времени — 30 секунд, она же нулевая линия. Стрелками отмечено введение карбохолина.

ной области, и появлением правильного синхронизирующего ритма 5—6 в гиппокампе и образованиях мезодиэнцефальной ретикулярной формации (рис. 1). Эти изменения отличаются значительной стойкостью. При введении ацетилхолина они наблюдаются в течение 15—30 минут, а при введении карбохолина и галантамина — в течение всего исследования (до 2 часов после введения препарата).

Моторная деятельность иннервированной и денервированной петель кишечника в течение 1—2 минут после введения полностью тормозится. При этом резко снижается их тонус. Обычно реакция ярче выражена на денервированной петле (рис. 2).

В основном все физиологические реакции в первой фазе после введения холинергических препаратов в ликворную систему носят симпатический характер.

В экспериментах с субокципитальным введением карбохолина интактным собакам наблюдается увеличение уровня адренолиноподобных веществ в крови за счет восстановления дегидроформ. Содержание ацетилхолина и гистамина снижается, активность истинной холинэстеразы нарастает. Уровень 17-оксикортикостероидов значительно повышается (рис. 3).

В связи с тем что активация симпатико-адреновой системы и систем гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников могла быть связана с состоянием стресса, вызываемого болевой реакцией на процедуру субокципитального прокола, в следующей серии экспериментов был применен морфинно-тиопенталовый наркоз. В этих опытах после введения карбохолина увеличивалось содержание неокисленных форм адренолиноподобных веществ в крови, снижался уровень ацетилхолина при одновременном нарастании активности холинэстеразы, снижалось содержание гистамина и повышался уровень 17-оксикортикостероидов.

Таким образом, субокципитальное введение карбохолина вызывает активацию симпатико-адренового аппарата как у интактных, так у наркотизированных собак.

Обычно через 2—5 минут после введения карбохолина развивается вторая фаза, характеризующаяся снижением кровяного давления и более или менее выраженной активацией моторики иннервированной и денервированной петель кишечника. Глубина и частота дыхания продолжают интенсивно нарастать. Эта фаза преимущественно парасимпатическая. Постепенно она переходит в третью фазу. Кровяное давление нормализуется, дыхание ослабевает. Моторная деятельность иннервированной петли полностью тормозится, а денервированной, как правило, возвращается к норме. В части опытов она также притормаживается, что говорит в пользу поступления в кровь гуморальных веществ симпатической природы.

Вторичное исследование гуморально-гормональных компонентов крови производилось через 30 минут после введения карбохолина. К этому времени содержание адренолиноподобных веществ продолжало нарастать. Содержание ацетилхолина нормализовалось, гистамина — снижалось, а активность холинэстеразы падала ниже нормы. Одновременно продолжалось нарастание уровня 17-оксикортикостероидов. Таким образом, третья фаза является преимущественно симпатической.

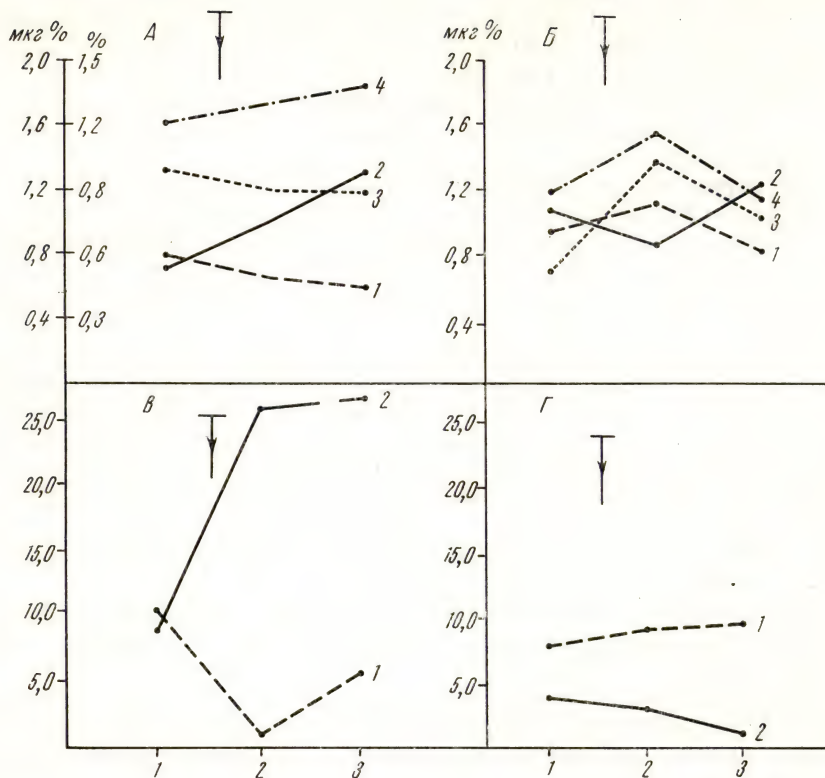


Рис. 3. Гуморальные сдвиги в крови при внутривенном и субокипитальном введении карбохолина (средние данные).

А — адренолиноподобные вещества (в мкг%) и коэффициент специфичности (в процентах); 1 — уровень адренолиноподобных веществ при внутривенном введении; 2 — уровень адренолиноподобных веществ при субокипитальном введении; 3 — коэффициент специфичности при внутривенном введении; 4 — коэффициент специфичности при субокипитальном введении. Б — ацетилхолин (в мкг%) и активности холинэстеразы (в % расщепления ацетилхолина). 1 — уровень ацетилхолина при внутривенном введении; 2 — уровень ацетилхолина при субокипитальном введении; 3 — активность холинэстеразы при внутривенном введении; 4 — активность холинэстеразы при субокипитальном введении. В — 17-оксикортикостероиды (в мкг%). 1 — уровень оксикортикостероидов при внутривенном введении; 2 — уровень оксикортикостероидов при субокипитальном введении. Г — гистамин (в мкг%). 1 — уровень гистамина при внутривенном введении; 2 — уровень гистамина при субокипитальном введении. По абсциссе: 1 — исходное содержание; 2 — через 2 минуты после введения карбохолина; 3 — через 30 минут. Стрелкой отмечено введение карбохолина.

Периодическое возникновение и затухание реакций при введении химических веществ в центральную нервную систему мы отметили еще в 1949 г. (10). Фазовый характер действия карбохолина и норадреналина на пищевые и оборонительные реакции при введении препаратов в латеральное и вентромедиальное ядра гипоталамуса отметил также Л. В. Калужный (8).

Следует подчеркнуть, что при субокципитальном введении карбохолина симпатический эффект выражен более резко и охватывает большее число функций, чем при интравентрикулярном. Первая фаза симпатического действия у кошек длится, по разным показателям, 5—7 минут, вторая парасимпатическая — 10—15 минут, третья симпатическая — до 30—40 минут после введения. У собак и кроликов длительность фаз может колебаться в различных пределах.

Судя по электроэнцефалографическим сдвигам, поведенческим и вегетативным реакциям, холиномиметические вещества при введении их в ликворную систему вызывают возбуждение ретикулярной активирующей системы и задних ядер гипоталамуса.

При внутриартериальном и внутривенном введении карбохолина отмечается падение артериального давления, урежение дыхания, обильная саливация (жидкая слюна), сужение зрачка, дефекация, повышение тонуса и увеличение амплитуды сокращений иннервированной и денервированной петель кишечника, т. е. картина повышенного тонуса парасимпатической нервной системы. При этом в крови уменьшается содержание адреналиноподобных веществ, в основном за счет перехода в обратимо окисленные дегидроформы, повышение уровня ацетилхолина и гистамина. Одновременно значительно снижается уровень 17-оксикортикостероидов. На электроэнцефалограмме ацетилхолин и карбохолин при внутривенном введении не оказывают сколько-нибудь заметного влияния. Галантамин же вызывает активацию электроэнцефалограммы, что было отмечено также Р. Ю. Ильюченком и М. Д. Машковским (7).

Наибольший интерес представляет первая (симпатическая) фаза действия холиномиметических препаратов при введении их в ликворную систему.

Можно предположить, что эффект, наблюдаемый при центральном действии, обусловлен различными причинами: 1) непосредственным влиянием вводимого вещества на определенные холинергические или адренергические нервные образования; 2) вторичным действием образующихся в организме при возбуждении нервных центров биологически активных метаболитов и гормонов (адреналина, ацетилхолина, гистамина, серотонина, кортикостероидов и т. д.) на периферические и центральные нервные образования.

Для решения поставленной задачи было поставлено несколько серий опытов с введением в ликворную систему холиномиметических препара-

тов на фоне действия некоторых центральных М-холинолитиков (диазила, амизила, атропина), периферических М-холинолитиков (метацина), центральных и периферических адrenoлитиков (аминазина, эрготамина).

Действие центральных М-холинолитиков. Внутривенное введение холинолитиков с выраженным центральным действием не оказывает влияния на поведенческие и вегетативные эффекты, вызываемые холиномиметическими препаратами при их введении в ликворную систему. Отмечаются реакции, связанные с периферическим холинолитическим действием этих препаратов, — снятие брадикардии, сужение зрачка. Одновременно исчезают все признаки электроэнцефалографической активации и появляется типичная «сонная» активность. Активирующее влияние на электроэнцефалограмму внешних стимулов блокируется.

Центральные М-холинолитики снимают электроэнцефалографическую активацию, если вводятся в кровь на фоне центрального действия ацетилхолина, карбохолина и галантамина, и предупреждают их действие, если вводятся предварительно (см. рис. 1).

На фоне действия центральных холинолитиков кровяное давление при субокципитальном введении карбохолина не повышается. Полностью снижается также торможение моторики кишечника (как иннервированной, так и денервированной петель).

Субокципитальное введение карбохолина на фоне диазила вызывает небольшое снижение уровня адреналиноподобных веществ в крови при одновременном снижении неокисленных форм адреналина, кратковременное снижение содержания ацетилхолина при увеличении активности холинэстеразы с последующим повышением уровня ацетилхолина и снижением активности холинэстеразы. Несколько падает уровень гистамина и резко снижается содержание 17-оксикортикостероидов (рис. 4).

Следовательно, выключение центральных М-холинореактивных структур снимает активацию симпатико-адреналовой системы, наступающую в ответ на субокципитальное введение карболина. При этом система гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников не только не активируется, но уже ко 2-й минуте отчетливо выявляется ее торможение.

Реакция трофотропной системы (ацетилхолинхолинэстераза, гистамин — диаминооксидаза) качественно не отличается от обычной, вызываемой введением карбохолина в ликворную систему, но, как правило, менее выражена.

Периферический холинолитик метацин при любой последовательности введения его в кровь в дозе 1—5 мг/кг не влияет на вызываемые холиномиметическими препаратами сдвиги в электроэнцефалограмме, поведении и вегетативных реакциях.

В отдельной серии опытов холинолитические вещества вводились в желудочки мозга и затем тем же путем инъецировались холиномиметические препараты.

Амизил при интравентрикулярном введении (1—4 мг) оказывает на эффекты, вызываемые холиномиметическими веществами, такое же влияние, как и при внутривенном введении. Активация электроэнцефалограммы сменяется «сонной» активностью, в то время как поведение жи-

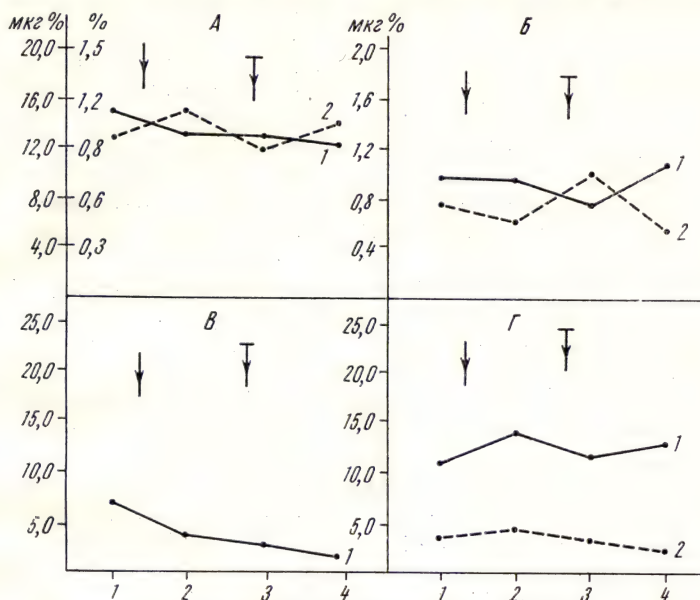


Рис. 4. Гуморальные сдвиги в крови при внутривенном введении метилдизила и субокципитальном введении карбохолина на этом фоне.

А — адреналиноподобные вещества и коэффициент специфичности. 1 — уровень адреналиноподобных веществ; 2 — коэффициент специфичности. Б — ацетилхолин (в мкг%) и активность холинэстеразы (в процентах расщепления ацетилхолина). 1 — уровень ацетилхолина; 2 — активность холинэстеразы. В — 17-оксикортикостероиды (в мкг%). Г — гистамин (в мкг%) и активность диаминооксидазы. По абсциссе: 1 — исходное содержание; 2 — через 10 минут после введения метилдизила; 3 — через 2 минуты после введения карбохолина на этом фоне; 4 — через 30 минут. Первая стрелка — введение метилдизила; вторая стрелка — введение карбохолина.

вотного и вегетативные реакции не изменяются. Однако в отличие от внутривенного введения действие препарата проявляется не сразу, а через 3—10 минут.

Метацин при введении в желудочки мозга вызывает появление судорожных разрядов в электроэнцефалограмме, нередко сопровождающихся

двигательными судорогами. При последующем введении холиномиметических препаратов в желудочки мозга наблюдается такой же эффект, как и при внутривенном введении амизила. Это говорит о том, что метацин не проникает через гемато-энцефалический барьер в центральную нервную систему и поэтому не может проявить в ней своего холинолитического действия.

Введение атропина в желудочки мозга сопровождается резким двигательным возбуждением, судорогами, стойкой активацией электроэнцефалограммы, которая большей частью завершается судорожными разрядами с последующим биоэлектрическим молчанием. Внутривенное введение на этом фоне амизила или атропина мгновенно подавляет реакцию активации в электроэнцефалограмме и вызывает появление «сонной» активности. Со стороны поведения и вегетативных реакций никаких отклонений не отмечается.

Действие адренолитических препаратов. Аминазин (4—8 мг/кг) предупреждает или снижает вызванные внутрижелудочковым или субокципитальным введением холиномиметических веществ поведенческие и вегетативные сдвиги.

Внутривенное введение аминазина практически полностью снимает возбуждение животных, вызванное внутрижелудочковым введением холиномиметических веществ. Еще до окончания инъекции аминазина в вену прекращается двигательное беспокойство, кролик ложится на дно ящика, не двигается, не реагирует или очень слабо реагирует на свет, звук, прикосновение. Мышечный тонус снижается, исчезает экзофтальм. Учащение пульса при введении аминазина на фоне действия холиномиметических препаратов в большинстве случаев сменяется его замедлением, увеличивается выделение жидкой (парасимпатической) слюны.

На электроэнцефалограмме в первые 10—15 минут после введения аминазина сохраняется активация, вызванная центральным действием холиномиметических препаратов (рис. 5). Через 15—20 минут в новой коре появляются медленные колебания потенциала с периодом 0,15—0,5 в секунду, вначале одиночные или редкими группами, затем в виде неправильной ритмики, сходной с активностью коры в состоянии покоя или сна. В ряде опытов регистрируются типичные «сонные» веретена. Одновременно в гиппокампе и мезодиэнцефальной ретикулярной формации сохраняется четкая картина активации в виде правильного синхронизированного тета-ритма.

Подобное сочетание активности в новой коре и других отделах мозга имеет место как при предварительном введении аминазина, так и при введении его на фоне центрального действия холиномиметических препаратов.

Предварительное введение аминазина снимает прессорную реакцию, вызываемую субокципитальным или интравентрикулярным введением

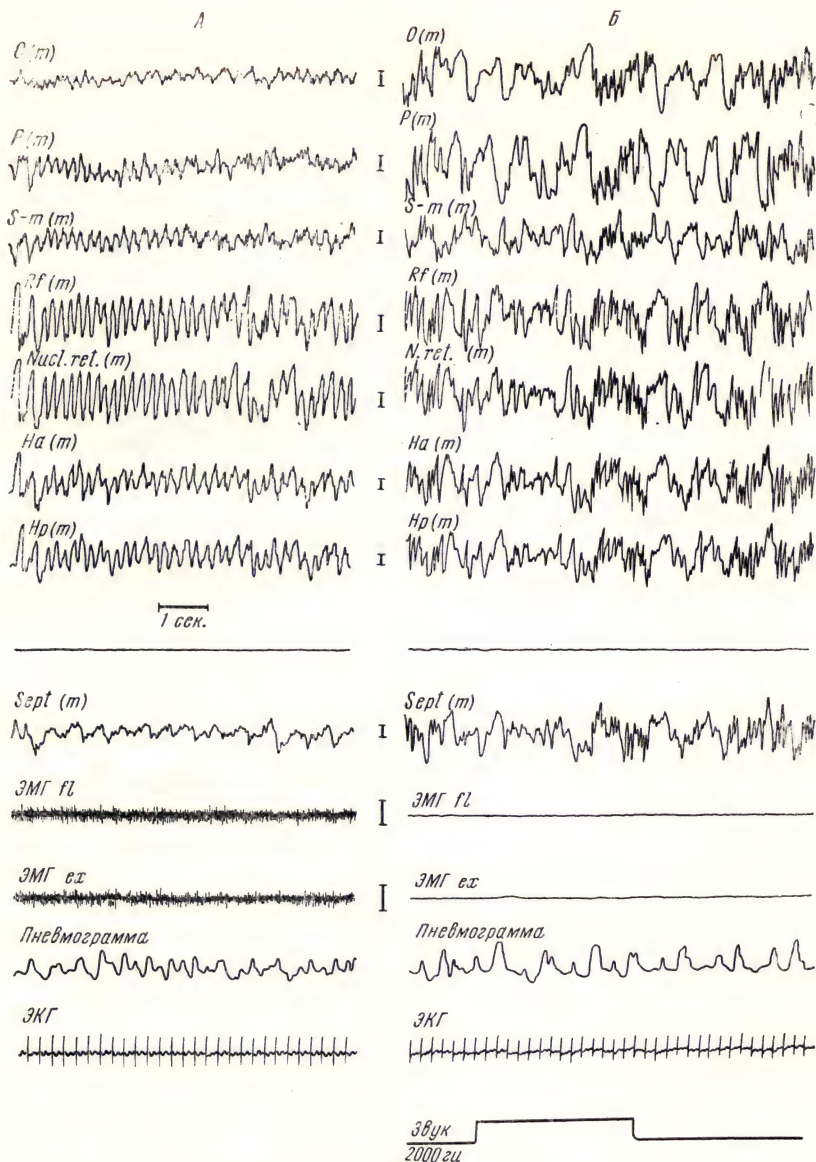


Рис. 5. Влияние внутривенного введения адренолитика и холинолитика на эффекты внутрижелудочкового введения холиномиметического вещества.

А — исходный фон (активация, животное беспокойно); Б — после внутривенного введения аминазина (7 мг/кг), отсутствие реакции активности в ответ на звуковое раздражение.

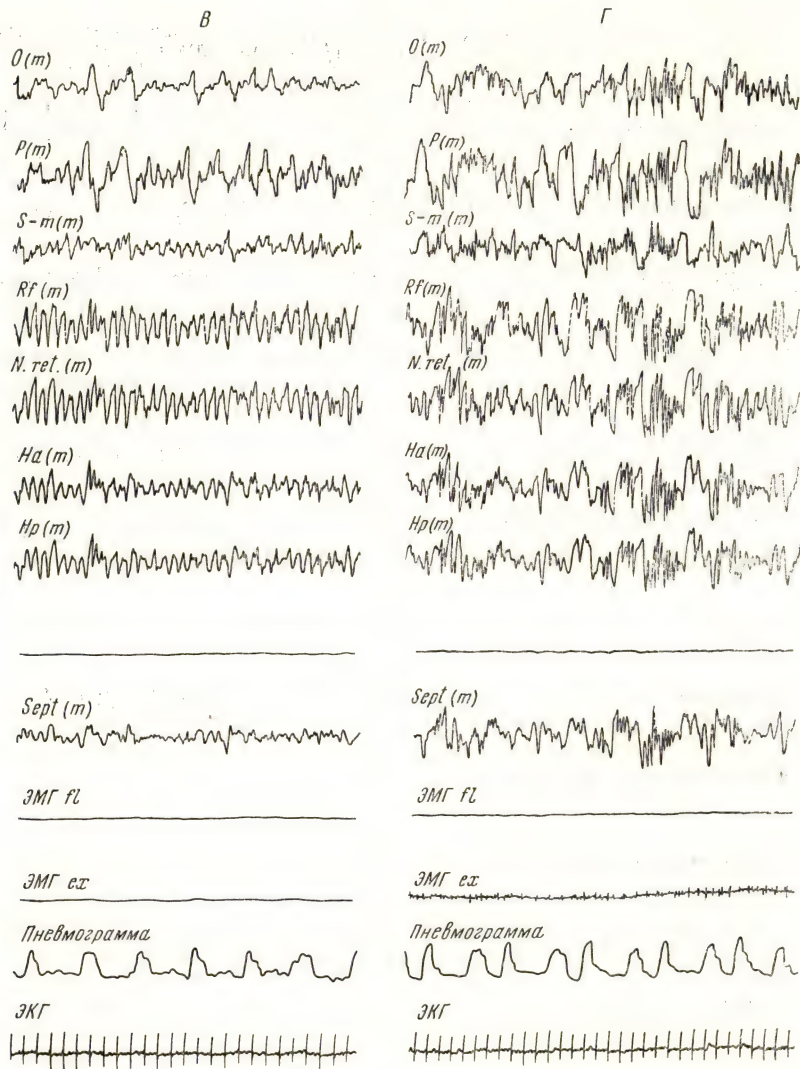


Рис. 5 (продолжение).

В — через 15 минут после внутрижелудочкового введения карбохолина (15 мкг) на фоне действия аминазина; Г — после последующего внутривенного введения атропина (3 мкг/кг). ЭМГ fl и ЭМГ ex — электромиограмма, соответственно мышц сгибателей и разгибателей бедра; остальные обозначения и калибровка те же, что на рис. 1.

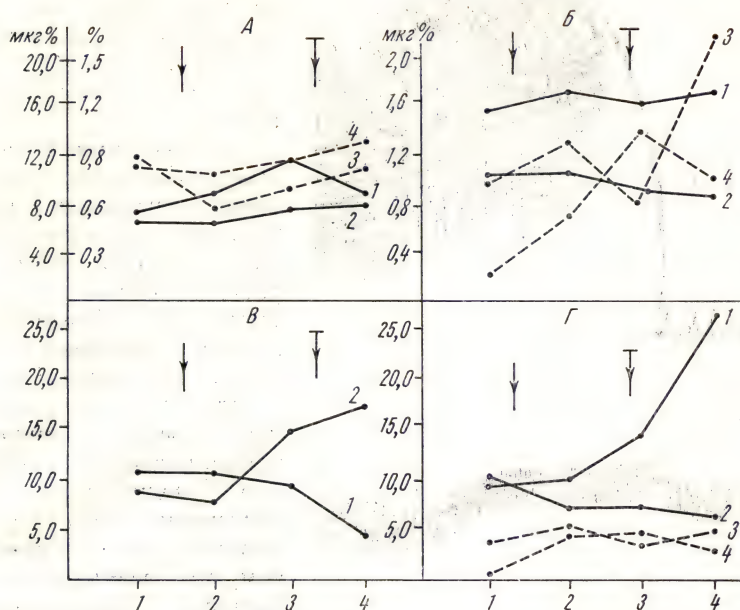


Рис. 6. Гуморальные сдвиги в крови при внутривенном введении аминазина или эрготамина и субокципитальном введении карбохолина на этом фоне.

А — адреналиноподобные вещества (в мкг%) и коэффициент специфичности (в проценте). 1 — уровень адреналиноподобных веществ на фоне аминазина; 2 — уровень адреналиноподобных веществ на фоне эрготамина; 3 — коэффициент специфичности на фоне аминазина; 4 — коэффициент специфичности на фоне эрготамина. Б — ацетилхолин (в мкг%) и активность холинэстеразы (в проценте расщепления ацетилхолина). 1 — уровень ацетилхолина на фоне аминазина; 2 — уровень ацетилхолина на фоне эрготамина; 3 — активность холинэстеразы на фоне аминазина; 4 — активность холинэстеразы на фоне эрготамина. В — 17-оксикортикостероиды (в мкг%). 1 — уровень оксикортикостероидов на фоне аминазина; 2 — уровень оксикортикостероидов на фоне эрготамина. Г — гистамин (в мкг%). 1 — уровень гистамина на фоне аминазина; 2 — уровень гистамина на фоне эрготамина; 3 — активность диаминооксидазы на фоне аминазина; 4 — активность диаминооксидазы на фоне эрготамина. По абсциссе: 1 — исходное содержание; 2 — через 10 минут после введения аминазина или эрготамина; 3 — через 2 минуты после введения карбохолина на этом фоне; 4 — через 30 минут после введения карбохолина. Первой стрелкой обозначено введение аминазина или эрготамина, второй стрелкой — введение карбохолина.

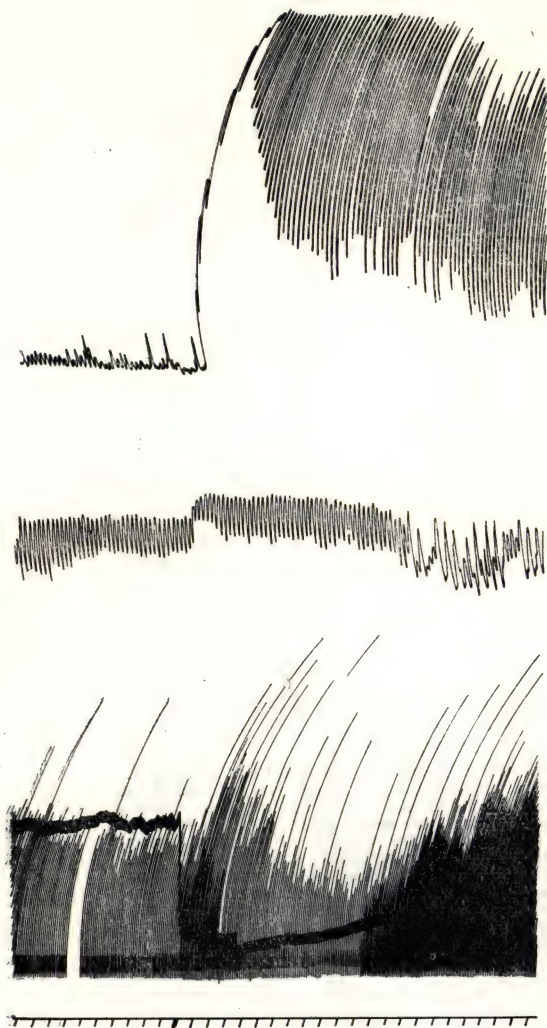


Рис. 7. Снятие торможения моторики иннервированной петли кишечника диколином в третьей фазе после введения карбохолина. Обозначения те же, что на рис. 2.

карбохолина, и несколько ослабляет торможение моторики кишечника (как иннервированной, так и денервированной петлей). Дыхание при этом резко стимулируется.

Субокципитальное введение карбохолина после аминазина вызывает незначительное увеличение адренолиноподобных веществ и нарастание неокисленных форм адреналина. Уровень ацетилхолина снижается, активность холинэстеразы нарастает. Уровень гистамина после кратковременного снижения повышается. Содержание 17-оксикортикостероидов постепенно падает до очень низких цифр. Таким образом, при выключении центральных адренергических структур аминазином субокципитальное введение карбохолина вызывает обычную, хотя и ослабленную реакцию активации симпатико-адреноловой системы. Реакция эта не сопровождается повышением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой активности. Напротив, через некоторый промежуток времени возникает торможение этой системы (рис. 6).

Внутривенное введение эрготамина, выключающего периферические адренергические окончания, значительно изменяет эффекты, вызываемые центральным действием

холиномиметических веществ. Артериальное давление не только не повышается, но в преобладающем числе случаев падает на 20—30 мм рт. ст. Реакция со стороны дыхания резко ослаблена. Моторная деятельность иннервированной петли кишечника в большинстве случаев тормозится или (реже) остается без изменений. Торможение денервированной петли полностью отсутствует. Следовательно, предварительное введение эрготамина снижает гуморальный компонент первой, симпатической фазы.

Для выяснения механизмов третьей фазы реакции (торможение обеих петель кишечника) также был использован эрготамин. Оказалось, что при этом прекращается торможение денервированной петли и не меняется состояние иннервированной петли. В этой фазе полное торможение моторики иннервированной петли легко снимается введением ганглиолитика диколина, что можно рассматривать как доказательство нервной природы торможения этой петли, т. е. возбуждения симпатических центров головного мозга (рис. 7).

Субокипитальное введение карбохолина на фоне эрготамина сопровождается нарастанием уровня адреналиноподобных веществ в крови наряду с некоторым увеличением неокисленных форм адреналина. Уровень ацетилхолина снижается, активность холинэстеразы нарастает. Отмечается увеличение количества 17-оксикортикостероидов.

Таким образом, выключение периферических адренергических структур эрготамином не влияет на гуморальные сдвиги, вызванные субокипитальным введением холиномиметических препаратов.

Сопоставление и анализ полученных фактических данных позволяют сделать некоторые выводы о механизме реакций, наблюдаемых при субокипитальном и интравентрикулярном введении холиномиметических препаратов. Можно считать установленным, что при обоих методах введения происходит общая активация симпатико-адреналового аппарата, выражающаяся в ряде физиологических и биохимических сдвигов.

Возникает вопрос: объясняются ли наблюдаемые эффекты непосредственным действием вводимых препаратов на соответствующие структуры головного мозга, вторичным их влиянием на нервные центры через кровь (переход из ликвора в кровь и обратно из крови в центральную нервную систему), рефлекторной реакцией на периферические вегетативные сдвиги, обусловленные поступлением испытуемых веществ из ликвора в кровь?

Почти мгновенное наступление характерных для центрального действия явлений возбуждения симпатико-адреналового аппарата, их специфические особенности, возникновение реакции только при введении в ликворную систему — все это позволяет отвергнуть предположение о вторичном действии вводимых веществ через ток крови. По нашим данным (9, 12, 13, 14), переход веществ из центральной нервной системы в кровь требует некоторого времени. Между тем при введении как фос-

формнокислого калия, так и холиномиметических препаратов эффект наступает мгновенно, «на острие иглы». Поэтому можно считать доказанным, что действие указанных веществ осуществляется через определенные нервные структуры, по-видимому, различные при различных способах центрального введения.

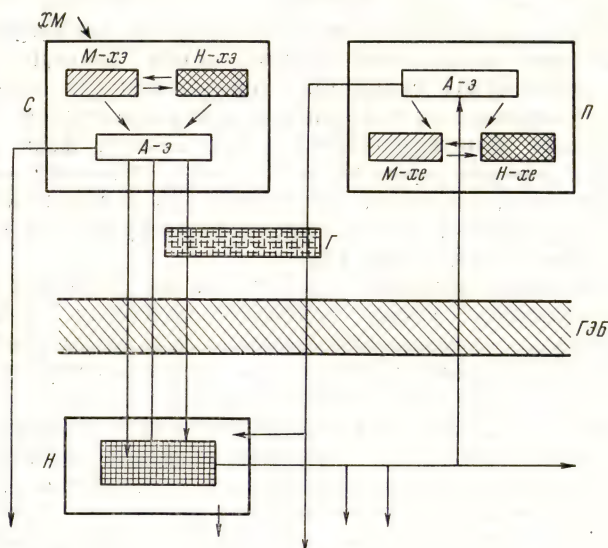


Рис. 8. Схема действия холиномиметических веществ при введении их в центральную нервную систему.

ГЭБ — гемато-энцефалический барьер, отделяющий общую внутреннюю среду организма (нижняя часть схемы) от центральной нервной системы (верхняя часть схемы); С — симпатический центр; П — парасимпатический центр; М-хе — М-холинореактивные элементы; Н-хе — Н-холинореактивные элементы; А-э — адренореактивные элементы; Г — гипофиз; Н — надпочечник (мозговой слой заштрихован); ХМ — вводимое в центральную нервную систему холиномиметическое вещество.

Можно предположить, что при введении в желудочки мозга холиномиметические вещества действуют по крайней мере на два холинергических звена, последовательно связанных в цепи нейронных процессов. Первое звено находится в непосредственной близости к просвету желудочков. Возбуждение его вызывает характерные поведенческие, вегетативные и электрофизиологические сдвиги. По-видимому, оно не является М-холинореактивным, поскольку центральные М-холинолитики (амизил и атропин) его не блокируют (рис. 8).

Второе звено, возбуждение которого необходимо преимущественно для реализации электроэнцефалографической активации, является М-холинореактивным, так как амизил и атропин при внутривенном и амизил и метацин при внутрижелудочковом введении предотвращают или устраняют активацию электроэнцефалограмм, вызванную холиномиметическими веществами, но не влияют на поведенческую и вегетативную реакции. Это звено расположено несколько дальше от просвета желудочков, чем первое. Для возбуждения его требуется известный промежуток времени (3—10 минут), что вполне соответствует данным, полученным с интравентрикулярным введением красителей или определением изотопов в слоях мозга, граничащих с ликворными пространствами (собственные наблюдения).

Возникновение выраженных симпатических реакций связано, по-видимому, с активацией адренергических элементов ретикулярной формации мозгового ствола. Однако оно развивается вторично и сопровождается характерными поведенческими и электроэнцефалографическими сдвигами. Очевидно, адренергическое звено расположено после первого холинергического. При блокаде его аминазином отсутствуют поведенческие и симпатические изменения, вызываемые центральным введением холиномиметических веществ, значительно ослабевают гуморальные сдвиги, но лишь медленно и постепенно исчезают явления активации электроэнцефалограммы.

По данным Л. П. Латаша и Э. М. Рутман (18), анализ изменений электроэнцефалограммы после введения аминазина на фоне действия холиномиметических веществ позволяет предположить, что наблюдаемая при этом диссоциация в виде «сонных» сдвигов в новой коре и активация в гиппокампе и мезодиэнцефальной ретикулярной формации связаны с растормаживанием корково-таламической рекрутирующей системы в результате снятия влияний адренергического субстрата. В то же время вследствие возбуждения второго холинергического звена холиномиметическими препаратами в коре некоторое время сохраняется активация электроэнцефалограммы.

По мнению Р. Ю. Ильюченка (6), снятие большими дозами аминазина реакции активации объясняется наличием у аминазина наряду с адренолитическим действием центрального холинолитического эффекта.

Не исключено также, что возбуждение адренергических образований при введении холиномиметических веществ в ликворную систему поддерживается и усиливается через кровь (выброс адреналина надпочечниками, поступление его через гемато-энцефалический барьер в определенные адренореактивные элементы ретикулярной формации, активация электроэнцефалограммы).

Анализ полученных данных показывает, что вещества, введенные в ликворную систему, диффузно распространяются по ткани мозга и про-

никают в различные по своему строению, химическому сродству и физиологическому значению нервные структуры. Вследствие этого латентный период наблюдаемых реакций при введении ряда веществ (калия, кальция, адреналина, эфедрина, симпатол, инсулина, ацетилхолина, карбохолина, пилокарпина, атропина, эрготамина, тироксина, аминазина, метацина, курарина, стрихнина, кофеина, некоторых витаминов и т. д.) в желудочки мозга различен (от доли секунды до 40—60 минут). При этом симпатические реакции возникают, как правило, значительно скорее, чем парасимпатические. В первую очередь реагируют нейроны, расположенные наиболее близко к ликворным пространствам.

Нередко по мере распространения веществ по нервной ткани (по общему выражению Шпатца, как по фильтровальной бумаге) имеет место последовательное включение отдельных нейронов и различных нервных структур.

Доказательством этого положения могут служить некоторые экспериментальные данные, полученные как нами, так и другими авторами.

1. Действие веществ при введении их в желудочки мозга, субокципитально, субдурально или в определенные нервные структуры по ряду показателей различно как количественно, так и качественно.

2. При введении препаратов в ликворную систему действие их постепенно генерализуется и по ряду показателей приобретает смешанный характер; наряду с явлениями возбуждения одних центров наблюдается торможение других, что нередко зависит от дозы препарата и объема вводимой жидкости. Если вводить вещество через микроканюли в определенные строго локализованные мозговые структуры, возникают физиологические эффекты, во многом сходные с эффектами, наблюдаемыми при введении тех же веществ в кровь. Так, например, по данным А. Я. Могилевского (19), введение катехоламинов в систему мозговых желудочков приводит к угнетению общей активности животного, сну, снижению безусловно-оборонительных реакций, появлению катаlepsии и развитию комплекса вегетативных явлений, которые можно рассматривать как возбуждение парасимпатических центров. Кора больших полушарий при этом резко снижает свою функциональную активность. В то же время микроинъекции катехоламинов в определенные точки коры и ретикулярной формации вызывают тоническое усиление их биоэлектрической активности, сочетающееся с пробуждением спящих животных, генерализованной активацией кортикальной электрограммы, усилением биоэлектрической активности гипоталамуса и различных отделов ретикулярной формации, т. е. такой же эффект наблюдается при внутривенном введении адреналина.

Автор приходит к выводу, что отделы головного мозга, в которых содержание адреналиноподобных веществ выше, чем в других отделах мозга (гипоталамус, ретикулярная формация, медиальный таламус, лоб-

ная и лимбическая кора), отличаются особой нейрохимической чувствительностью к катехоламинам.

Л. В. Калюжный (8) установил, что введение в гипоталамус норадреналина вызывает доминирование оборонительных реакций, а карбохолина — пищевых. Введение больших токсических доз адренергических или холинергических веществ не вызывает выборочного возбуждения одной из химических систем, а приводит к перевозбуждению всей центральной нервной системы с последующим ее угнетением и отсутствием условнорефлекторной деятельности.

Сходные данные получил Г. Л. Шрейберг в опытах на кошках, проведенных совместно с Эндрюцци (Венгрия). Было установлено (1962), что введение малых доз адреналина в ростральные отделы мезэнцефальной ретикулярной формации и субталамические и преамиллярные образования заднего гипоталамуса ведет к значительному увеличению содержания гидрокортизона и кортикостерона в крови, оттекающей от надпочечников. Инъекция адреналина в область медиального гипоталамуса не вызывает аналогичного эффекта.

В серии экспериментов с введением карбохолина в вентроростральный отдел мезэнцефальной ретикулярной формации, область мамиллярных тел, а также латеральные отделы заднего гипоталамуса содержание кортикостероидов в крови, оттекающей от надпочечников, хотя и увеличивается, но не так заметно, как при введении адреналина. При введении карбохолина в каудальные отделы ретикулярной формации, медиальный гипоталамус и область таламуса секреция кортикостероидов не повышается.

Введение карбохолина в базальные отделы септума, преоптическую область и другие образования переднего гипоталамуса, так же как и в область цингулярной борозды коры больших полушарий, вызывает уменьшение уровня гидрокортизона и кортикостерона в крови, оттекающей от надпочечников, несмотря на то что у животных наблюдаются все признаки «стрессовой» реакции.

Автор приходит к выводу, что адренергические элементы ретикулярной формации и заднего гипоталамуса участвуют в образовании и высвобождении из специфических ядер гипоталамуса нейро-гумора, стимулирующего выделение АКТГ гипофизом. Холинергические элементы цингулярной борозды коры головного мозга, архикортикальных структур (области гиппокампа), пути от которых проходят через базальный септум и преоптическую область, а также образования переднего гипоталамуса, по-видимому, тормозят деятельность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в то время как холинергические элементы архистриатума (миндалевидные ядра), пути от которых проходят через ростральные отделы септума (переднюю комиссуру), активизируют функцию этой системы.

Таким образом, если карбохолин вводится в локализованные участки головного мозга, то в зависимости от точки приложения он вызывает либо активацию, либо торможение системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников. Если же карбохолин вводится в желудочки мозга, то он, как показывают наши исследования, стимулирует выделение 17-оксикортикостероидов, т. е. вызывает «антагонистическую реакцию».

3. Небольшие дозы адреналина, введенные в кровь, как известно, активизируют ретикулярную формацию. Эффект торможения удается вызвать введением в ликворную систему только очень больших доз адреналина (в некоторых исследованиях в 250 мкг/кг), что во много сотен или даже тысяч раз увеличивает содержание катехоламинов во всех отделах мозга. Между тем в физиологических условиях адреналин и норадреналин проникают через гемато-энцефалический барьер только в области заднего гипоталамуса, связанной с ростральными элементами ретикулярной формации, содержащей адренергические элементы (38, 33, 39).

Если адреналин вводится через микроканюлю в определенные нервные элементы, имеющие нейрохимическое сродство, эффект действия не отличается от периферического. Если же адреналин введен в желудочки мозга или субокципитально и вследствие этого диффузно распространяется по нервной ткани, действие его приобретает «антагонистический» характер.

4. Специфические для данного вещества эффекты во многих случаях одинаковы при центральном и периферическом введении. Так, тироксин повышает основной обмен при введении в кровь и желудочки мозга (29, 30, 15), инсулин снижает уровень сахара в крови при введении как в кровь, так и в желудочки мозга (2, 24).

Таким образом, метод интравентрикулярных или субокципитальных инъекций не всегда позволяет сделать правильные выводы об истинных взаимоотношениях между кровью, спинномозговой жидкостью и нервными элементами. Естественный путь (кровь → центральная нервная система) по своим анатомическим, физиологическим и биохимическим особенностям в значительной степени отличается от искусственного пути (ликворные пространства → вещество мозга).

В условиях нормальной жизнедеятельности организма те или другие биологически активные вещества (метаболиты, гормоны, медиаторы) проникают из крови через гемато-энцефалический барьер в специфические нервные структуры. Исследования многих авторов, в том числе и наши (12, 13, 14), показали, что в мозгу имеется целая система барьерных образований с избирательной проницаемостью для различных веществ. Основная функция барьера именно и заключается в регуляции микросреды отдельных нервных элементов мозга. В этих случаях действие тех или иных биологически активных веществ, поступающих из крови в мозг, специфично и составляет гуморальную дугу рефлекторной реакции

(рис. 9). Примером может служить действие адреналина при введении его в кровь. При этом происходит активация ретикулярной формации, выброс надпочечниками эндогенного адреналина, вторичная стимуляция симпатических центров заднего гипоталамуса, повышенное освобождение АКТГ, нарастание уровня 17-оксикортикостероидов в крови. Одновременно тормозится холинергическая система, снижается уровень ацетилхолина и гистамина в крови, повышается активность холинэстеразы (12, 13, 14).

Имеются все основания предполагать, что аналогичные взаимоотношения существуют при действии других биологически активных веществ (ацетилхолина, серотонина, гистамина и т. д.). Так, Р. Ю. Ильющенок (6) установил, что мезэнцефалическая ретикулярная формация химически гетерогенна. В ней представлены адрено-, холино- и серотонинореактивные системы. Регулируя переход разнообразных метаболитов из крови в мозг и из мозга в кровь, гемато-энцефалический барьер тем самым принимает участие в нейро-эндокринно-гуморальной регуляции функций.

Иначе обстоит дело, когда гомеостатические механизмы периферической гуморальной регуляции оказываются в силу тех или иных причин недостаточными и те же вещества, накапливаясь в крови в избыточном количестве, проникают через гемато-энцефалический барьер в отделы мозга, закрытые для них в физиологических условиях. При этом могут возникнуть неадекватные эффекты, описанные как «антагонистические» реакции. Физиологический смысл их заключается в усилении ослабленной системы противоположного знака (например, в повышении тонуса парасимпатической нервной системы при симпатико-адреналовом кризе), мобилизации компенсирующих механизмов и восстановлении нарушенного гомеостаза.

Итак, введение химических веществ в ликворные пространства или в изолированные участки головного мозга позволяет уточнить некоторые

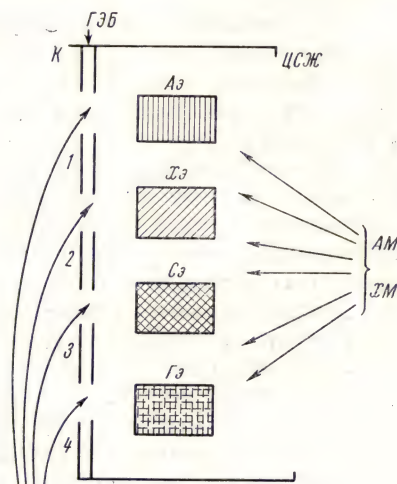


Рис. 9. Схема действия биологически активных веществ на реактивные элементы головного мозга через кровь (слева) и через цереброспинальную жидкость (справа).

ГЭБ — гемато-энцефалический барьер; К — кровь; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; АЭ — адренореактивные элементы; ХЭ — холинореактивные элементы; СЭ — серотонинореактивные элементы; ГЭ — гистаминореактивные элементы. 1 — адреналин; 2 — ацетилхолин; 3 — серотонин; 4 — гистамин; АМ — адреномиметическое вещество; ХМ — холиномиметическое вещество.

вопросы, связанные с анатомией, физиологией, биохимией и фармакологией центральной нервной системы. В частности, оно имеет важнейшее значение для понимания роли гемато-энцефалического барьера в регуляции и координации нейро-эндокринно-гуморальных взаимоотношений в организме.

В заключение следует остановиться на клиническом применении метода введения химических веществ в центральную нервную систему. Предложенный в конце 30-х годов Л. С. Штерн при лечении патологических состояний, вызванных нарушениями деятельности центральных иннервационных приборов, этот метод в настоящее время незаслуженно забыт. Между тем в ряде случаев он безусловно может быть применен в клинике и опасность его сильно преувеличена. При соответствующих показаниях в руках опытного специалиста введение лечебных сывороток, антибиотиков, химиотерапевтических препаратов, витаминов в систему ликворных и вентрикулярных пространств столь же безопасно, как и любое другое терапевтическое мероприятие. «Антагонистическая» реакция, вызываемая центральным действием того или другого вещества, может оказаться мощным средством воздействия на ряд физиологических функций организма, значение которого не следует недооценивать.

Интересно отметить, что предложенная нами при некоторых формах нарушения деятельности нервных центров ионогальванизация слизистой оболочки носа с различными вегетотропными веществами (4, 16, 11, 12, 13, 14) в значительной мере основана на «антагонистической» реакции. Для возбуждения симпатических образований головного мозга используются парасимпатомиметические вещества, а для возбуждения парасимпатических центров — симпатомиметические.

Дальнейшие экспериментальные изыскания в этой области, несомненно, не только будут способствовать углублению и уточнению наших представлений о механизмах физиологических реакций при введении химических веществ в центральную нервную систему, но и позволят с большим эффектом применять метод непосредственного воздействия на нервные центры в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайсфельд И. Л., Григорьев М. Ю., Райт М. Л., Шагал Д. И., Шрейберг Г. Л. Тезисы докладов 2-го совещания по проблеме: «Гисто-гематические барьеры». М., 1963, стр. 14.
2. Галкин В. С. Механизмы патологических реакций. Л., 1939, 1, 7.
3. Головин А. П. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1948, 26, 68.
4. Гращенков Н. И., Кассиль Г. Н. Клиническая медицина, 1955, 33, 9, 12.
5. Григорьев М. Ю. Тезисы докладов 2-го совещания по проблеме: «Гисто-гематические барьеры». М., 1963, стр. 25.

6. Ильюченко Р. Ю. Электрофизиологическое изучение нейро-гуморальных механизмов ретикулярной формации ствола мозга. Дисс. докт. Томск, 1963.
7. Ильюченко Р. Ю., Машковский М. Д. Физиологический журнал СССР, 1961, 47, 1352.
8. Калужный Л. В. К вопросу о роли гипоталамуса в разнородных условно-рефлекторных реакциях. Дисс. М., 1963.
9. Кассиль Г. Н. Успехи современной биологии, 1938, 9, 3, 434.
10. Кассиль Г. Н. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1949, 27, 2, 108.
11. Кассиль Г. Н. Советская медицина, 1960, 7, 96.
12. Кассиль Г. Н. В кн.: Физиология и патология диэнцефальной области. 1963, стр. 289.
13. Кассиль Г. Н. Гемато-энцефалический барьер. Изд. АН СССР, М., 1963.
14. Кассиль Г. Н. Тезисы докладов 2-го совещания по проблеме: «Гисто-гематические барьеры». М., 1963, стр. 33.
15. Кассиль Г. Н. и Плотицына Т. Г. Труды Института физиологии АН СССР, 1947, 4, 416.
16. Кассиль Г. Н., Ворс Г. С., Виницковская С. В., Станкевич В. В. ДАН СССР, 1951, 80, 4, 685.
17. Кассиль Г. Н., Латаш Л. П., Рутман Э. М. ДАН СССР, 1963, 149, 2, 464.
18. Латаш Л. П., Рутман Э. М. Тезисы докладов 2-го совещания по проблеме: «Гисто-гематические барьеры». М., 1963, стр. 42.
19. Могилевский А. Я. Некоторые физиологические характеристики влияния катехоламинов на различные отделы головного мозга. Дисс. Харьков, 1962.
20. Непосредственное воздействие на нервные центры. Труды 2-й конференции. Под ред. Л. С. Штерн и Г. Н. Кассиля. М., 1948.
21. Росин Я. А. Нейро-гуморальная регуляция и гемато-энцефалический барьер. Изд. АН СССР, М., 1961.
22. Рутман Э. М. Электрическая активность мозга кролика при внутрижелудочковом введении холинергических веществ. Дисс. М., 1963.
23. Труды конференции по вопросам непосредственного воздействия на нервные центры. Под ред. Л. С. Штерн. М., 1946.
24. Федеров И. И. В кн.: Механизмы патологических реакций. Л., 1940, 2, 18.
25. Штерн Л. С. Избранные труды. Изд. АН СССР, М., 1960.
26. Goldmann E. E. Abhandl. königl. perenss. Akad. Wiss., 1913, 1, 1.
27. Feldberg W. Brit. Med. J., 1959, 5155, 771.
28. Feldberg W., Sherwood S. L. J. Physiol., 1953, 120, 3P—5P.
29. Issekutz B., Issekutz B. Jr. Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1935, 177, 442.
30. Issekutz B., Leinzinger M., Issekutz B. Jr. Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1937, 185, 673.
31. Lenssen J. Arch. Intern. Pharmacodyn. et therapie., 1948, 75, 422.
32. Pagano G. Arch. ital. biol., 1902, 38, 299; ibid., 1905, 43, 139.
33. Rosenblatt S., Chanley J. D., Sabotka H., Kaufman M. R. J. Neurochem., 1960, 5, 172.
34. Spatz H. Arch. Psychiatr., 1933, 101, 267.
35. Stern L., Gautier R. Arch. Intern. Physiol., 1921, 17, 138.
36. Stern L., Rothlin N. Arch. suisse Neurol. et Psychiatr., 1918, 3, 234.
37. Tillie J. Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 1890, 27, 1.
38. Weil-Malherbe H. In: Ciba Found. Sympos. on adren. Mechanisms, 1960, p. 421.
39. Weil-Malherbe H., Axelrod J., Tomchick R. Science, 1959, 129, 3375, 1226.

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Предисловие	5
-----------------------	---

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Проблема возбудимости в свете современных достижений физиологии клетки. <i>Ходоров Б. И.</i>	9
Фоновая импульсная активность центральных нейронов и ее анализ. <i>Костюк П. Г.</i>	28
Надсегментарные воздействия на двигательные и вставочные нейроны спинного мозга. <i>Шоповалов А. И.</i>	47
Медленные отрицательные потенциалы коры и нейроглии. <i>Ройтбак А. И.</i>	68
К анализу механизмов возникновения и становления процессов торможения в онтогенезе. <i>Аршавский И. А.</i>	94
О способе кодирования сигналов боли. <i>Хаяутин В. М.</i>	111
Столбчатая интоксикация как нейрофизиологическая проблема и модель для нейрофизиологических исследований. <i>Крыжановский Г. Н.</i>	131
Электрическая активность нервной системы и воспаление. <i>Франкштейн С. И.</i> .	152
Электрофизиологические показатели тонуса вегетативной нервной системы. <i>Климова-Черкасова В. И.</i>	165
Сравнительная характеристика периферических сплетений парасимпатических и симпатических нервных волокон по признаку распределения и активности холинэстеразы (гистохимическое исследование). <i>Плечкова Е. К.</i> .	183
Определение спектра частоты афферентных импульсов и закона распределения рецепторов по частоте импульсов при отведении потенциалов от целого нерва. <i>Балантер Б. И., Зевеке А. В., Хаяутин В. М.</i>	199

ПРОБЛЕМЫ МОРФОФИЗИОЛОГИИ ВНУТРИЦЕНТРАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ

О некоторых принципах нейронной организации мозга. <i>Поляков Г. И.</i>	213
О некоторых структурно-функциональных механизмах межкорковых и подкорково-корковых взаимоотношений. <i>Адрианов О. С.</i>	224
Экспериментальный анализ формирования системных объединений коры и подкорковых образований в процессе выработки условных реакций. <i>Шумилина А. И.</i>	240
Некоторые морфофизиологические основы направленных реакций так называемых неспецифических структур мозга. <i>Дуринан Р. А., Рабин А. Г.</i>	256
Принципы и пути нейрофизиологического анализа подкорковых образований человека. <i>Бехтерева Н. П.</i>	274
О взаимодействии анализаторов в процессе восприятия раздражений. <i>Снякин П. Г.</i>	292
К анализу роли холинергической субстанции ретикулярной формации ствола мозга и таламуса в осуществлении сонного и наркотического торможения у собак в различные возрастные периоды. <i>Розанова В. Д.</i>	306

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Применение нейротропных средств для анализа морфофункциональной организации нервных центров. <i>Вальдман А. В.</i>	325
О роли серотонина в деятельности центральной нервной системы. <i>Громова Е. А.</i>	346
Введение химических веществ в центральную нервную систему. <i>Кассиль Г. Н.</i>	358

Редактор *А. Н. Советов*

Техн. редактор *З. А. Романова*

Корректор *Л. П. Корягина*

Художественный редактор *В. И. Микрикова*

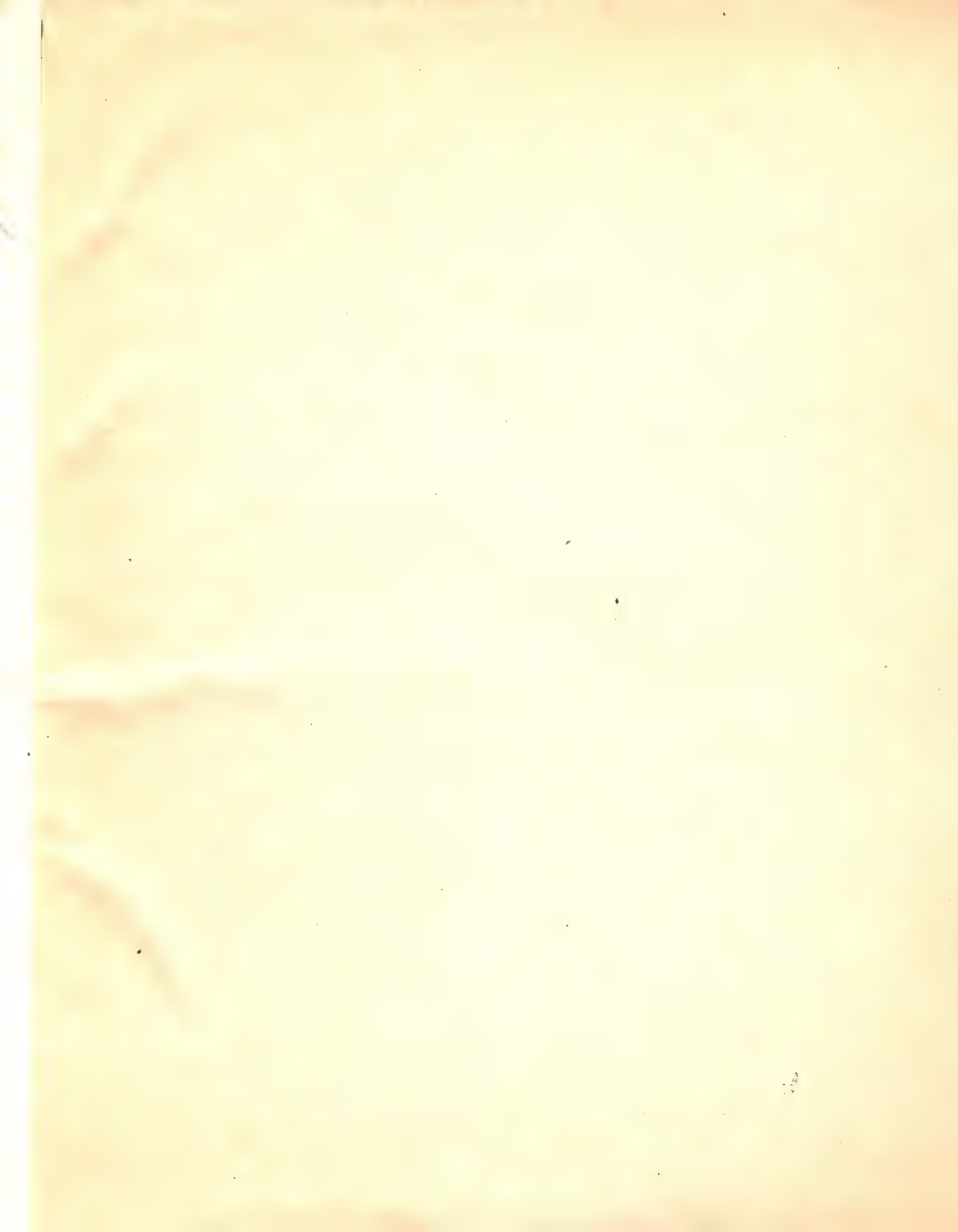
Оформление художника *Р. Б. Брагина*

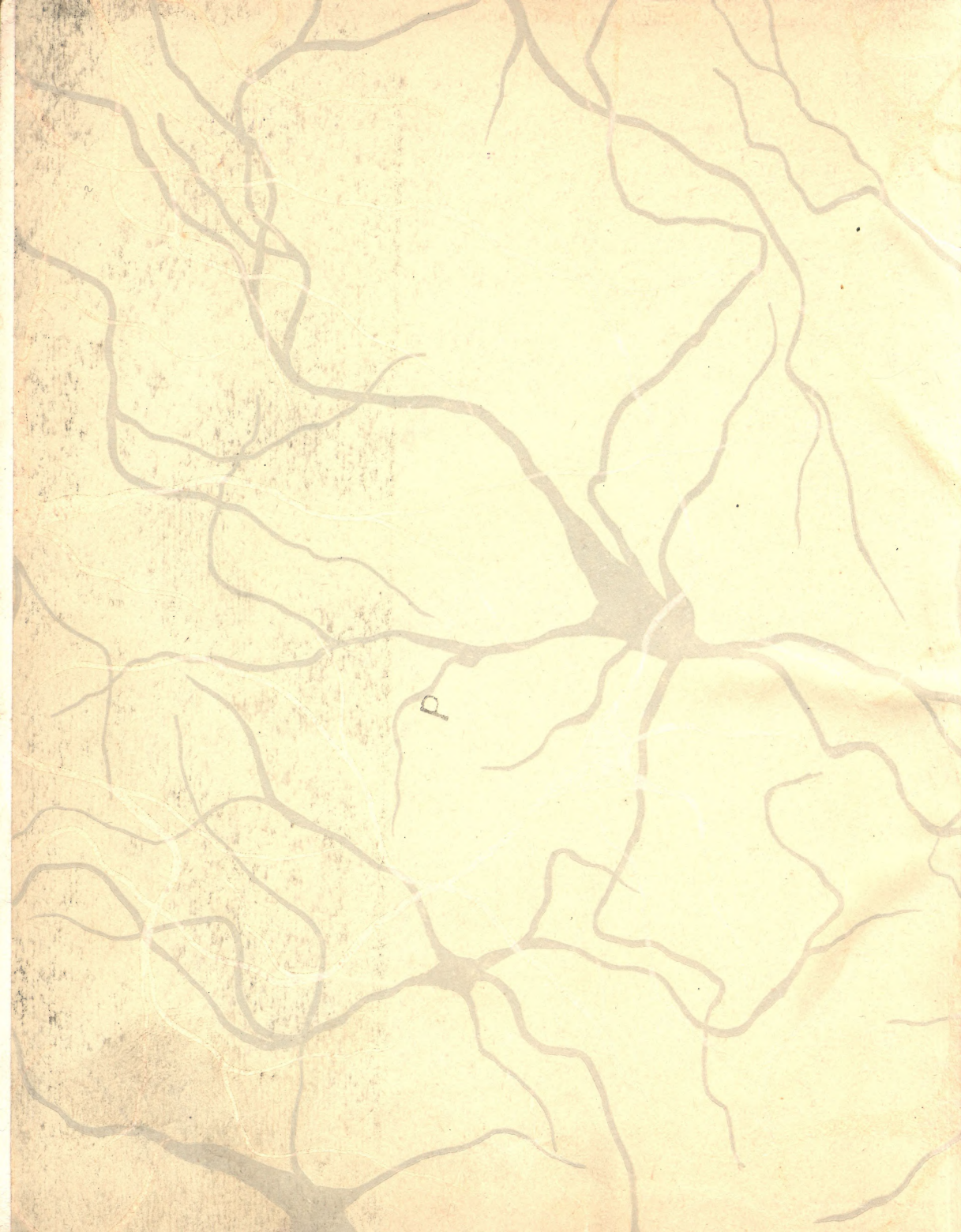
Сдано в набор 7/V 1965 г. Подписано к печати 24/VIII 1965 г. Формат бумаги 70×90^{1/16}. 24,0 печ. л. (условных 28,08 л.) 24,49 уч.-изд. л. Тираж 3000 экз. МН-71.

Издательство «Медицина». Москва, Петровверигский пер., 6/8

Заказ 211. 11-я типография Главполиграфпрома Государственного Комитета Совета Министров СССР по печати, Москва, Нагатинское шоссе, д. 1.

Цена 1 р. 96 к.





4



5979 813

